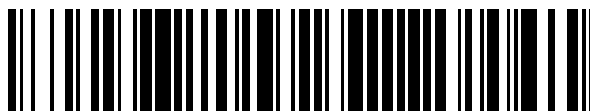


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 577**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2010** **PCT/US2010/062555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011** **WO11082337**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2010** **E 10841742 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2521549**

54 Título: **Compuestos terapéuticos y métodos de uso relacionados**

30 Prioridad:

31.12.2009 US 291550 P
31.12.2009 US 291554 P
31.12.2009 US 291544 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2017

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi, 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es:

SUZUKI, MASAKI; KONDO, KAZUMI;
KURIMURA, MUNEAKI; VALLURU, KRISHNA, REDDY;
TAKAHASHI, AKIRA; KURODA, TAKESHI;
TAKAHASHI, HARUKA; FUKUSHIMA, TAE;
MIYAMURA, SHIN; GHOSH, INDRANATH;
DOGRA, ABHISHEK; HARRIMAN, GERALDINE;
ELDER, AMY; SHIMIZU, SATOSHI;
HODGETTS, KEVIN, J. y NEWCOM, JASON, S.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 598 577 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

Compuestos terapéuticos y métodos de uso relacionados

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de las solicitudes provisionales de EE.UU. N°s de Serie 61/291.544, titulada "Compuestos Terapéuticos y Métodos de Uso Relacionados", presentada el 31 de diciembre de 2009; 61/291.550, titulada "Compuestos Terapéuticos y Métodos de Uso Relacionados", presentada el 31 de diciembre de 2009; y 61/291.554, titulada "Compuestos Terapéuticos y Métodos de Uso Relacionados", presentada el 31 de diciembre de 2009, todas las cuales se incorporan en esta memoria como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La fosforilación con tirosina de los receptores sinápticos y moléculas de señalización regula la actividad sináptica. Se han identificado un cierto número de proteínas tirosina fosfatasa expresadas específicamente en el cerebro, incluyendo STEP (siglas inglesas de tirosina fosfatasa estriatal enriquecida, también conocida como PTPN5). Una evidencia reciente sugiere que la STEP juega un papel importante en la plasticidad sináptica, para revisión véase (Braithwaite SP, et al., (2006), Trends Neurosci, 29 (8): 452; Baum ML, et al., (2010), Commun Integr Biol, 3 (5): 419). STEP se expresa específicamente dentro de las neuronas del sistema nervioso central. Como su nombre indica, el nivel de expresión más alto se encuentra dentro del cuerpo estriado. Sin embargo, un trabajo más reciente ha encontrado que se expresa a niveles más bajos en múltiples regiones del cerebro, incluyendo la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo y la médula espinal embrionaria.

- 20 Se han identificado cuatro grupos de proteínas que regula STEP: las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), la tirosina quinasa Fyn, el complejo receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (específicamente, la subunidad NR2B) y los receptores AMPA (específicamente GluR2, (Zhang Y, et al. 2008, J Neurosci, 28 (42): 10561)). También se han descubierto recientemente tres nuevos sustratos adicionales para STEP: tirosina quinasa 2 rica en prolina (Pyk2; Xu J, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings), la proteína de retraso mental X frágil (FMRP) (Goebel-Goody SM, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings) y el mediador de la muerte celular Bak (Fox JL, et al., (2010), EMBO J., 29 (22): 3853). La fosforilación con tirosina de un miembro de la familia MAPK, la quinasa regulada por señal extracelular (ERK), es necesaria para la expresión y el mantenimiento de la plasticidad sináptica en muchas regiones del cerebro, y la interrupción de la vía de ERK conduce a una interrupción del aprendizaje y la memoria. Una de las funciones de estas quinasas src y Pyk2 es fosforilar los receptores NMDA, modulando de esta manera sus propiedades de conductancia de canal y facilitar su movimiento hacia la superficie de las membranas plasmáticas neuronales. Las tirosina quinasas Pyk2 y Fyn son activadas mediante fosforilación en residuos de tirosina. La fosforilación de NR2B en Tirosina 1452 inhibe la endocitosis del receptor. STEP actúa como freno directo o indirecto de la señalización mediada por NMDAR desfosforilando respectivamente NR2B o sus quinasas asociadas, Pyk2 y Fyn. Se requiere la activación de receptores AMPA, NMDA y las MAPKs para la inducción de varias formas de potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD). La LTP del hipocampo se incrementa en el modelo de ratones transgénicos de Alzheimer carente de STEP (Zhang Y, et al., (2010), Proc Natl Acad Sci U.S.A., 107 (44): 19014). La expresión en superficie de los receptores NR2B y AMPA se incrementa en ratones STEP KO. La endocitosis del receptor AMPA en la LTD, mediada por el receptor I de glutamato metabotrópico del grupo I (mGluR), es mediada por una tirosina fosfatasa. La endocitosis del receptor AMPA inducida por la activación de mGluR del grupo I es bloqueada en ratones STEP KO, sugiriendo que STEP también podría controlar la LTD mediada por mGluR.

- 45 Los compuestos que inhiben la actividad de STEP deberían imitar los efectos observados con la STEP KO y pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones mediadas por el receptor NMDA anormal (NMDA-Rs) y/o la señalización de la vía de quinasa MAP. Ambos pueden mediar en la cognición, el aprendizaje y la memoria, la neurogénesis, y también pueden afectar a la plasticidad neuronal, la percepción del dolor, el estado de ánimo y la ansiedad, y la regulación neuroendocrina.

Modulación de NMDA-R:

STEP disminuye el nivel de fosforilación con tirosina de NMDA-R. NMDA-Rs menos fosforiladas tienen estados de conductancia más bajos y, por lo tanto, permitirán que pasen los iones menos corrientes y en menor número. Por lo tanto, los NMDA-R serán funcionalmente menos activos (Alvestad RM, et al., (2003), J Biol Chem, 278 (13): 11020), lo cual puede conducir a síntomas esquizofrénicos. La hipofunción de NMDA-Rs ha sido ligada a la esquizofrenia. Por ejemplo, fenciclidina, cetamina y otros antagonistas no competitivos en receptores de glutamato de tipo NMDA pueden exacerbar los síntomas en pacientes (Lahti AC, et al., (1995), Neuropsychopharmacology, 13 (1): 9) y pueden producir una gama de síntomas psicóticos en voluntarios que son similares a los de los pacientes esquizofrénicos. La hipofunción de NMDA-R también está ligada a la psicosis y adicción a los fármacos (Javitt DC y Zukin SR, (1991), Am J Psychiatry, 148 (10): 1301). El tratamiento crónico del antipsicótico atípico clozapina y risperidona en ratones resulta en un aumento significativo de la fosforilación de ERK, NR2B y Pyk2 en residuos tirosina reconocidos por STEP (Carty NC, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings). El tratamiento de estos anti-psicóticos también mejora cAMP y la fosforilación STEP. Dado que se conoce que la fosforilación mediada por PKA de STEP inactiva la STEP, estos resultados sugieren que la inhibición de la STEP media en el efecto beneficioso de los fármacos antipsicóticos. Estudios recientes han relacionado la actividad anormal de NMDA-R y la expresión de STEP con el deterioro cognitivo observado en la enfermedad de Alzheimer o ratones transgénicos que expresan APP mutante (ratones Tg2576) (Snyder EM, et al., (2005), Nat Neurosci, 8 (8): 1051; Hynd MR, et al., (2004), J Neurochem, 90 (4): 913; Kurup P, et al., (2010), Channels (Austin), 4 (5)). Más específicamente, ratones STEP KO son menos susceptibles a una hiperlocomoción inducida por PCP y a déficits cognitivos inducidos por PCP en las tareas de reconocimiento de objetos (Carty NC, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings). En comparación con los ratones Tg2576 que expresan STEP, Tg2576 que carece del gen STEP mostró rescate en sus déficits en la LTP del hipocampo y en diferentes tareas cognitivas de comportamiento. En conjunto, estos resultados sugieren que los inhibidores de STEP podrían representar una nueva clase de fármacos que pueden tratar tanto síntomas positivos como el déficit cognitivo asociado con la esquizofrenia.

Los medicamentos que modulan la neurotransmisión glutamatérgica a través de NMDA-Rs también pueden ser eficaces en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. La administración de antagonistas de NMDA-R tiene efectos ansiolíticos en modelos de ansiedad de roedores (Falls WA, et al., (1992), J Neurosci, 12 (3): 854; Miserendino MJ, et al., (1990), Nature, 345 (6277): 716). Antagonistas de NMDA-Rs tales como la ketamina han demostrado ser eficaces en la depresión unipolar resistente a los fármacos (Machado-Vieira R, et al., (2009), Pharmacol Ther, 123 (2): 143).

Un equilibrio anormal entre la actividad de los receptores NMDA en sitios sinápticos (pro-supervivencia ligada a la activación de ERK) y extrasinápticos (proapoptóticos ligados a la activación de p38) ha sido propuesto en el modelo celular y de ratón de la enfermedad de Huntington (HD) (Milnerwood AJ, et al., Neuron, 65 (2): 178). El modelo de ratón YAC128 (que contiene un alto número de repeticiones de glutamina en huntingtina) de HD mostró un aumento de la actividad de los receptores NMDA extrasinápticos (subunidad NR2B) y requiere la activación de la escisión de p38 y caspasa-6. En ratones YAC128, la expresión sináptica de NR2B se asocia con la expresión y la actividad altas de STEP y una reducción en la expresión y la fosforilación de NR2B (Gladding CM, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings). Los receptores NMDA extrasinápticos se acoplan preferentemente a la excitotoxicidad mediante la escisión, mediada por calpaína, de STEP y la activación de p38 (Xu J, et al., (2009), J Neurosci, 29 (29): 9330). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de STEP podría desplazar el equilibrio hacia la vía de señalización sináptica de pro-supervivencia del receptor NMDA/ERK.

Modulación de la vía de ERK:

La inhibición de la STEP puede traducirse en la activación de ERK1/2 quinasas, por ejemplo, en el sistema nervioso central (SNC). La activación de la vía de ERK en el SNC puede mediar en la vía neurotrófica implicada en la resiliencia celular. La señalización de ERK afecta directamente a la fosforilación de Bak a través de la inhibición de la STEP para fomentar la supervivencia celular (Fox JL, et al., (2010), EMBO J, 29 (22): 3853). BDNF y otras neurotrofinas pueden bloquear la apoptosis y aumentar la supervivencia celular de diferentes tipos de neuronas del SNC *in vitro* e *in vivo* a través de la estimulación de la vía de ERK. Los estabilizadores del estado de ánimo eficaces en el trastorno bipolar tales como valproato y litio pueden ser potentes activadores de la actividad de ERK. Se cree que este efecto sobre la activación de ERK es el responsable de los efectos neurotróficos de los estabilizadores del estado de ánimo observados *in vitro* o en los cerebros de los pacientes tratados con trastorno bipolar, para revisión véase (Engel SR, et al., (2009), Mol Psychiatry, 14 (4): 448; Chen G y Manji HK, (2006), Curr Opin Psychiatry, 19 (3): 313; Machado-Vieira R, et al., (2009), Bipolar Disord, 11 Supl. 2 92). Se demostró que la interrupción *in vivo* de la actividad de STEP activaba la vía MAPK, conduciendo al rescate significativa de la muerte celular neuronal después de estado epiléptico inducido por pilocarpina (Choi YS, et al., (2007), J Neurosci, 27 (11): 2999). Por lo tanto, el aumentar la resiliencia celular podría limitar o reducir la pérdida neuronal en varios trastornos neurológicos. Trabajos

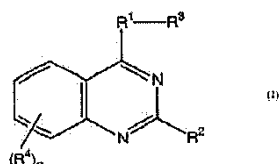
recientes han sugerido un papel positivo para la inhibición de la STEP en el síndrome X frágil (FXS). Este trastorno resulta de la mutación del gen *fmr1* que codifica la proteína de retraso mental X frágil (FMRP). La STEP se une a FMRP y su expresión se disregula en FXS. El modelo de ratones FMR KO exhibía convulsiones audiogénicas. Los ratones FMR KO que carecen del gen STEP muestran una reducción significativa de estos ataques (Goebel-Goody SM, et al., (2010), Abstracts of the Society for Neuroscience Meetings), sugiriendo que los moduladores de STEP podrían ser el enfoque terapéutico del FXS.

Se describen en la técnica diversos compuestos heterocíclicos sustituidos. Por ejemplo, el documento WO 02/062767 describe derivados de quinazolina; el documento WO 03/000188 describe quinazolininas y usos de las mismas; el documento WO 2005/042501 describe inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; el documento WO2006/058201 describe compuestos heterocíclicos y bicíclicos, composiciones y métodos; el documento WO 2007/104560 describe derivados sustituidos de 4-amino-quinazolina como reguladores de receptores de glutamato metabotrópicos y su uso para la producción de fármacos; el documento WO 2007/133773 describe inhibidores de la vía CDK1; el documento WO 2008/009078 describe derivados de quinazolina 4,6-DL- y 2,4,6-trisustituidos, útiles para el tratamiento de infecciones virales; el documento WO 2009/000085 describe derivados de quinolina y quinazolina útiles como moduladores de los canales iónicos cerrados; el documento US 2009/0143399 describe inhibidores de proteína quinasa; y la Publicación Japonesa Número 2007-084494A describe compuestos bicíclicos sustituidos.

Current Chemical Genomics 3, 2009, 42-49 se refiere a moduladores de moléculas pequeñas de fosfatasa ácida prostática (PAP), uno de los cuales es 4-fenilamino-2-(3-piridil)quinazolina.

Bioorg & Med. Chem. Lett. 19(8), 2009, 2277-2281, documentos WO 2005/099711 A1, WO 2004/065392 A1, WO 2004/054582 A1, WO 03/062209 A2, US 2002/025968 A1 se refieren a análogos de quinazolina-4-ilamina sustituidos que se dice que son útiles como inhibidores de ALK5, como moduladores del canal de ion potasio, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos caracterizados por una sobre-expresión de factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), para el tratamiento del dolor, como moduladores de receptores de capsaicina y para inhibir células neoplásicas y afecciones relacionadas.

El documento WO 2005/042501 A1 se refiere a compuestos de la fórmula general (I), a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central



El documento WO 2005/055813 A2 se refiere a la identificación de STEP como implicada en las vías de señalización relacionadas con enfermedades psíquicas, incluyendo esquizofrenia, y otros trastornos en los que está implicada la disfunción del receptor NMDA, así como a métodos para el rastreo de inhibidores de la STEP que modulan la señalización de NMDA-R.

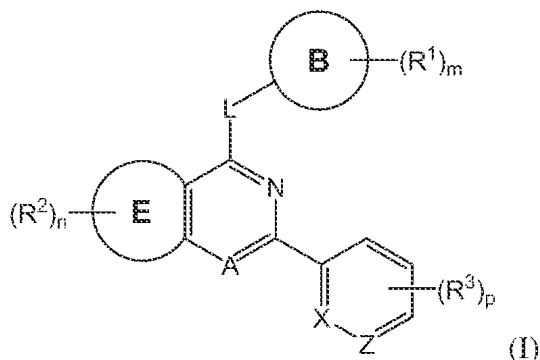
Molecular Pharmacology Vol. 68, Nº 6, 1510-1523 caracteriza varios agonistas parciales en el receptor NR1/NR2B e investiga los mecanismos en los subyace su eficacia reducida, introduciendo mutaciones en el sitio de unión a glutamato.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se describen en esta memoria compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de utilizar los compuestos para tratar un trastorno, p. ej., la esquizofrenia o déficit cognitivo, en un sujeto. Los compuestos descritos en esta memoria incluyen compuestos con contenido en quinolina y quinazolina que modulan (p. ej., inhiben) la actividad de la STEP.

La presente invención proporciona compuestos terapéuticos, una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, el uso de dichos compuestos y un método para tratar o prevenir un trastorno tal como se describe en los puntos 1 a 21 que figuran a continuación.

Punto 1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal del mismo, en donde:

A es CH o N;

B es fenilo, dihidroindenilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzodioxinilo, cromenilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolinilo, dihidroquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinazolinilo, indolinilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, isoindolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzodioxolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, tetrahydrobenzotienilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo o piridilo;

m es 1, 2, 3 ó 4;

E es fenilo, tienilo o pirrolilo;

cuando E es fenilo, n es 1 ó 2, y cuando E es tienilo o pirrolilo, n es 0 ó 1;

L es NR⁵;

uno de X y Z es N y el otro es CH;

p es 0, 1 ó 2;

R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo, -CN, oxo, -NO₂, -C(Y)NR^bR^{b'}, -NR^cC(Y)R^{c'}, -SO₂NR^bR^{b'}, -OR^d o -S(O)_qR^f;

R² es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, tiomorfolinilalquilo, pirrolidinilalquilo, morfolinilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, sililoxialquilo, -CN, -NO₂, -C(O)OR^a, -C(Y)NR^bR^{b'}, -NR^bR^{b'}, -OR^d, -C(Y)R^e o -S(O)_qR^f;

R³ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo -NR^bR^{b'} u -OR^d;

R⁵ es hidrógeno;

Y es O o S;

q es 1 ó 2 y

cada uno de R^a, R^b, R^{b'}, R^c, R^{c'}, R^d, R^e y R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, dihidroindenilo, morfolinilo, tetrahidropirano, piperidilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, fenilalquilo, tienilalquilo, piridilalquilo, tetrahidropiranolalquilo, dihidroindenilalquilo, tetrahidrofurilalquilo, hidroxialquilo, morfolinilalquilo, pirrolidinilalquilo, dialquilaminoalquilo, piperidilalquilo, benzodioxilalquilo, dihidrobenzodioxinilalquilo, cicloalquil C₃-C₈-alquilo, haloalquilo o alcoxialquilo.

Punto 2. El compuesto de acuerdo con el Punto 1 o una sal del mismo, en donde

A es N;

B es fenilo o pirrolilo;

m es 1, 2 ó 3;

E es fenilo;

n es 1 ó 2; y

p es 0 ó 1;

Punto 3. El compuesto de acuerdo con el Punto 2 o una sal del mismo, en donde

m es 1 ó 2;

p es 0;

- 5 R^1 es alquilo C_1-C_8 , halo, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, NO_2 , $-C(Y)NR^bR^{b'}$, $-NR^cC(Y)R^c$, $-SO_2NR^bR^{b'}$, $-OR^d$ o $-S(O)_qR^f$; y R^2 es $-OR^d$.

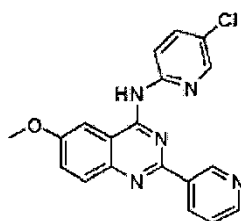
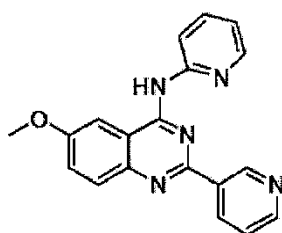
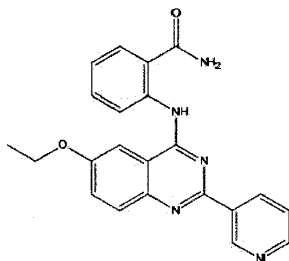
Punto 4. El compuesto de acuerdo con el Punto 3, o una sal del mismo, en donde

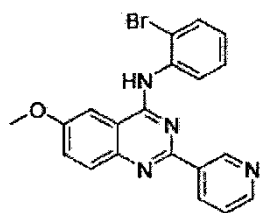
- 10 R^2 es $-OR^d$, en donde R^d es alquilo C_1-C_8 ; y cada uno de R^b , $R^{b'}$, R^c , R^c , R^d y R^f es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, dihidroindenilo, tetrahidropirano, fenilalquilo, tienilalquilo, tetrahidropiranylalquilo, dihidroindenilalquilo o haloalquilo.

Punto 5. El compuesto de acuerdo con el Punto 4, o una sal del mismo, en donde

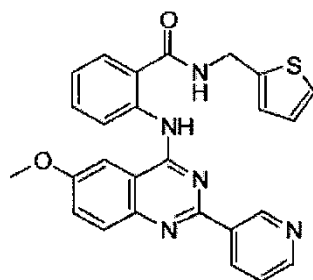
- 15 R^1 es alquilo C_1-C_8 , halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(Y)NR^bR^{b'}$ u $-OR^d$; y cada uno de R^b , $R^{b'}$, R^d y R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 o haloalquilo.

Punto 6. El compuesto de acuerdo con el Punto 1 o una sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

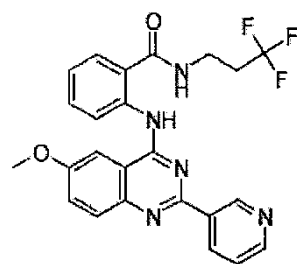




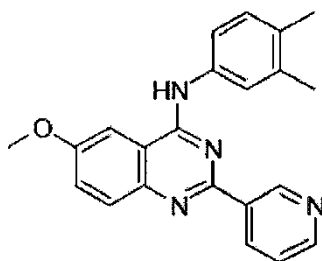
,



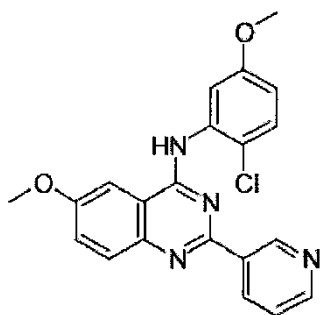
,



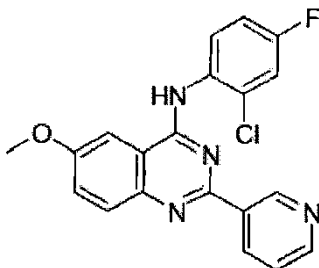
,



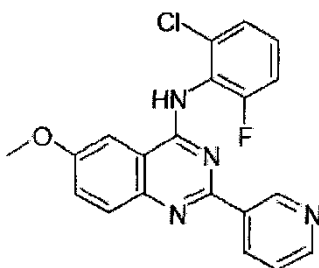
,



,



y



- 5 Punto 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 o una sal del mismo como un ingrediente activo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Punto 8. La composición farmacéutica de acuerdo con el Punto 7 para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

- 10 Punto 9. La composición farmacéutica de acuerdo con el Punto 8 para uso en tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; perturbación emocional; trastorno psicótico; trastorno del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión endógena; depresión mayor; depresión melancólica y refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; ataque de pánico; trastorno de pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de estrés
- 15 agudo; histeria; trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno facticio; trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual; disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno de adaptación; abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación por estimulantes; narcotismo; anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de una causa psíquica o mental; anhedonia asociada con la depresión; anhedonia
- 20 asociada con la esquizofrenia; delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo provocado por la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo provocado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómitos; cinetosis; obesidad; migraña; dolor (molestia); retraso mental; trastorno de autismo (autismo);
- 25 trastorno de Tourette; trastorno de tics; déficit de atención/trastorno hiperactivo; trastorno en la conducta; y síndrome de Down.

Punto 10. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 con un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 30 Punto 11. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 para uso como un fármaco.

Punto 12. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia o déficit cognitivo.

- Punto 13. Una combinación de un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 con un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría de la modulación de STEP.
- 5 Punto 14. La combinación para su uso de acuerdo con el Punto 13, en donde el agente terapéutico adicional es un antipsicótico atípico.
- Punto 15. La combinación para su uso de acuerdo con el Punto 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en aripiprazol, clozapina, ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, asenapina, iloperidona, melperona, paliperidona, perospirona, sertindol y sulpirida.
- 10 Punto 16. La combinación para su uso de acuerdo con el Punto 13, en donde el agente terapéutico adicional es un antipsicótico típico.
- Punto 17. La combinación para su uso de acuerdo con el Punto 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en haloperidol, molindona, loxapina, tioridazina, molindona, tiotixeno, pimozida, flufenazina, trifluoperazina, mesoridazina, clorprotixeno, clorpromazina, perfenazina, triflupromazina y zuclopentixol.
- 15 Punto 18. Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 y un soporte aceptable.
- Punto 19. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los Puntos 1 a 6 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, A es N. En algunas realizaciones, A es CH.
- En algunas realizaciones, B es arilo (p. ej., fenilo).
- 20 En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3.
- En algunas realizaciones, R¹ está en la posición orto. En algunas realizaciones, R¹ está en posición meta. En algunas realizaciones, R¹ está en posición para.
- En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo o terc.-butilo).
- 25 En algunas realizaciones, m es 1 y R¹ es halo (p. ej., fluoro, cloro o bromo). En algunas realizaciones, m es 2 y cada uno de los R¹ es halo (p. ej., fluoro, cloro o bromo). En algunas realizaciones, m es 3 y cada uno de los R¹ es halo (p. ej., fluoro, cloro o bromo). En algunas realizaciones, R¹ es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, R¹ es haloalcoxi (p. ej., difluorometoxi o trifluorometoxi).
- En algunas realizaciones, R¹ es -CN.
- En algunas realizaciones, R¹ es -NO₂.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es -NR^cC(Y)R^{c'}. En algunas realizaciones, uno de R^c y R^{c'} es hidrógeno y el otro es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, R¹ es -OR^d. En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo o etilo).
- En algunas realizaciones, R¹ es -SO₂NR^bR^{b'}. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son ambos hidrógeno.
- 35 En algunas realizaciones, R¹ es -C(Y)NR^bR^{b'}. En algunas realizaciones, Y es S. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno. En algunas

realizaciones, R^b es hidrógeno y $R^{b'}$ es aralquilo. En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno y $R^{b'}$ es bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es alquilo C_1 - C_8 , p. ej., metilo, etilo, alquilo C_3 (p. ej., n-propilo o isopropilo), alquilo C_4 (p. ej., n-butilo, sec.-butilo o terc. butilo), alquilo C_5 (p. ej., n-pentilo, isopentilo o pentan-3-ilo), alquilo C_6 (p. ej., n-hexilo o 3,3-dimetilbutan-2-ilo) o alquilo C_7 (p. ej., n-heptilo o 2-heptilo).

- 5 En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es bicicilo (p. ej., indanilo). En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es heterociclilo, p. ej., un heterociclilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es un heterociclilo de 6 miembros que contiene oxígeno (p. ej., tetrahidropirranilo). En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno (p. ej., piperidinilo).

- 10 En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es aralquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo C_1 - C_8 (p. ej., alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4). En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo de cadena lineal. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo ramificado. En algunas realizaciones, el arilo es fenilo. En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es bencilo. En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es feniletilo.

- 15 En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es heteroaralquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo C_1 - C_8 (p. ej., alquilo C_1 , C_2 o C_3). En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo de cadena lineal. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo ramificado. En algunas realizaciones, el heteroarilo es piridilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es furanilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es tiazolilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es tienilo.

- 20 En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es cicloalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo C_1 - C_8 (p. ej., alquilo C_1). En algunas realizaciones, el grupo ciclilo es ciclopropilo. En algunas realizaciones, el grupo ciclilo es ciclopentilo. En algunas realizaciones, el grupo ciclilo es un grupo bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo bicíclico es indanilo. En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es heterocicliclalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo C_1 - C_8 (p. ej., alquilo C_1). En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo es tetrahidropirranilo.

En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es haloalquilo (p. ej., fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo o trifluoropropilo).

- 25 En algunas realizaciones, $R^{b'}$ es alcoxialquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo C_1 - C_8 (p. ej., alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4). En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo de cadena lineal. En algunas realizaciones, el alquilo es un alquilo ramificado. En algunas realizaciones, el alcoxi es metoxi.

En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son, cada uno independientemente, alquilo C_1 - C_8 (p. ej., R^b y $R^{b'}$ son ambos metilo, ambos etilo, o ambos son isopropilo).

En algunas realizaciones, R^1 es halo. En algunas realizaciones, R^1 está en la posición 6, 7 u 8.

- 30 En algunas realizaciones, cada uno de los R^1 es independientemente alquilo C_1 - C_8 (p. ej., cada uno de los R^1 es metilo). En algunas formas de realización, cada uno de los R^1 es independientemente halo (p. ej., cada uno de los R^1 es fluoro o cada uno de los R^1 es cloro). En algunas realizaciones, un R^1 es fluoro y el otro es cloro. En algunas realizaciones, un R^1 es cloro y el otro es bromo.

- 35 En algunas realizaciones, cada uno de los R^1 es independientemente $-OR^d$. En algunas realizaciones, cada uno de los R^d es independientemente alquilo C_1 - C_8 (p. ej., cada uno de los R^d es metilo).

- 40 En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., cloro) y el otro es alquilo C_1 - C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., fluoro) y el otro es heterocicliclalquilo (p. ej., $-CH_2$ -heterociclilo). En algunas realizaciones, el heterociclilo es morfolino. En algunas realizaciones, el heterociclilo es pirrolidinilo. En algunas realizaciones, el heterociclilo es piperazinilo. En algunas realizaciones, el piperazinilo está sustituido con 1 R^6 . En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1 - C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., fluoro o cloro) y el otro es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo).

En algunas formas de realización, un R^1 es halo (p. ej., cloro) y el otro es haloalcoxi (p. ej., difluorometoxi o trifluorometoxi).

- En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., cloro) y el otro es $-C(O)OR^a$. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno.
- 5 En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., flúor o cloro) y el otro es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R^b y $R^{b'}$ es hidrógeno y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., cloro) y el otro es $-NR^cC(Y)R^c$. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^c es hidrógeno y R^c es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., flúor o cloro) y el otro es $-OR^d$. En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- 10 En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., flúor o cloro) y el otro es $-CN$.
- En algunas realizaciones, un R^1 es halo (p. ej., cloro) y el otro es $-NO_2$.
- En algunas realizaciones, un R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$ y el otro es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno.
- 15 En algunas realizaciones, un R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$ y el otro es haloalcoxi (p. ej., trifluorometoxi). En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno.
- En algunas realizaciones, un R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$ y el otro es $-S(O)_qR^f$. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R^f es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$ y el otro es $-CN$. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno.
- 20 En algunas realizaciones, un R^1 es $-OR^d$ y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es $-OR^d$ y el otro es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo). En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- 25 En algunas realizaciones, un R^1 es $-OR^d$ y el otro es $-C(O)OR^a$. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es $-OR^d$ y el otro es $-NR^cC(O)R^c$. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^c es hidrógeno y R^c es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).
- En algunas realizaciones, un R^1 es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo) y el otro es $-CN$.
- 30 En algunas realizaciones, cada uno de los R^1 es independientemente halo (p. ej., los tres R^1 son fluoro o los tres R^1 son cloro).
- En algunas realizaciones, dos R^1 son independientemente halo (p. ej., ambos son cloro) y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, dos R^1 son independientemente halo (p. ej., ambos son cloro) y el otro es heteroarilo (p. ej., pirrolilo). En algunas realizaciones, dos R^1 son independientemente halo (p. ej., ambos son fluoro) y el otro es $-C(Y)NR^bR^{b'}$ (p. ej., $-C(O)NH_2$). En algunas realizaciones, dos R^1 son independientemente alquilo C_1-C_8 (p. ej., ambos son metilo) y el otro es halo (p. ej., cloro o bromo).
- 35 En algunas realizaciones, un R^1 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo), y dos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, se toman juntos para formar un anillo heterocíclico.

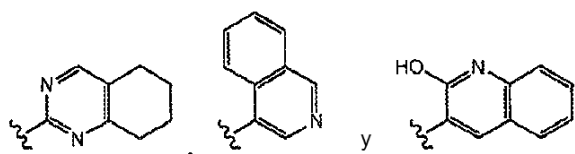
En algunas realizaciones, un R^1 es $-OR^d$, y dos R^1 , junto con los átomos a los que están unidos, se toman juntos para formar un anillo heterocíclico. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 6 miembros.

- 5 En algunas realizaciones, B es piridilo. En algunas realizaciones, B es 3-piridilo. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3.

En algunas realizaciones, B es pirazolilo. En algunas realizaciones, m es 2.

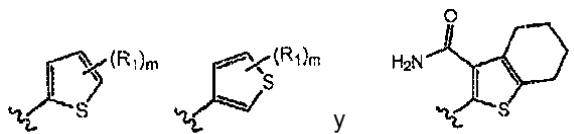
En algunas realizaciones, B se selecciona de:



En algunas realizaciones, B es un heteroarilo de 5 miembros (p. ej., pirazolilo). En algunas realizaciones, m es 1.

- 10 En algunas realizaciones, m es 2.

En algunas realizaciones, B es tienilo. En algunas realizaciones, B se selecciona de:



En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

- 15 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno.

En algunas realizaciones, m es 2.

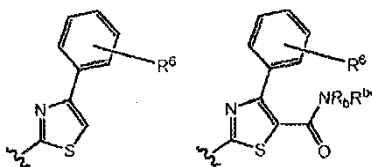
En algunas realizaciones, un R^1 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo) y el otro es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno.

En algunas realizaciones, B es tiazolilo.

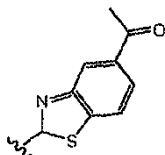
- 20 En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, m es 2.

En algunas realizaciones, B es:



En algunas realizaciones, B es:



En algunas realizaciones, E es arilo (p. ej., fenilo).

5 En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, R² es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, R² es heterociclilalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₁. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el heterociclilo es morfolino. En algunas realizaciones, el heterociclilo es tiomorfolino.

10 En algunas realizaciones, R² es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo).

En algunas realizaciones, R² es haloalcoxi (p. ej., trifluorometoxi).

En algunas realizaciones, R² es -CN.

En algunas realizaciones, R² es -NO₂.

15 En algunas realizaciones, R² es -C(O)OR^a. En algunas realizaciones, R^a es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

20 En algunas realizaciones, R² es -C(Y)NR^bR^{b'}. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ (p. ej., R^b y R^{b'} son ambos metilo). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo o etilo). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es heterociclilalquilo (p. ej., -CH₂CH₂-morfolino). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es haloalquilo (p. ej., trifluoroetilo).

25 En algunas realizaciones, R² es -NR^bR^{b'}. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son, cada uno independientemente, alquilo C₁-C₈ (p. ej., R^b y R^{b'} son ambos metilo). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es heterociclilo (p. ej., tetrahidropirranilo). En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es heterociclilalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₁. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el heterociclilo es morfolino. En algunas realizaciones, el heterociclilo es pirrolidinilo. En algunas realizaciones, el heterociclilo es tetrahidrofuranilo. En algunas realizaciones, el heterociclilo es tetrahidropirranilo. En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es hidroxialquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es alcoxialquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el alcoxi es metoxi. En algunas realizaciones, uno de R^b y R^{b'} es hidrógeno y el otro es -

C(Y)R^e. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^e es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^e es heterociclilo. En algunas realizaciones, R^e es tetrahidropiraniilo.

En algunas realizaciones, R² es -OR^d.

En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

- 5 En algunas realizaciones, R^d es etilo. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₃ (p. ej., isopropilo o n-propilo). En algunas realizaciones, R^d es heteroaralquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^d es piridinalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^d es n-propilo. En algunas realizaciones, R^d es ciclilo (p. ej., ciclopentilo).

En algunas realizaciones, R^d es heteroaralquilo (p. ej., -CH₂-piridilo).

- 10 En algunas realizaciones, R^d es heterociclilalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₁. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₄. En algunas realizaciones, el heterociclilo es morfolino. En algunas realizaciones, el heterociclilo es piperidilo. En algunas realizaciones, el heterociclilo es tetrahidrofuranilo. En algunas realizaciones, R^d es cicloalquilo (p. ej., -CH₂-ciclobutilo).

- 15 En algunas realizaciones, R^d es alcoxialquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el alcoxi es metoxi.

En algunas realizaciones, R^d es dialquilaminoalquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₂. En algunas realizaciones, el alquilo es alquilo C₃. En algunas realizaciones, el dialquilamino es dimetilamino.

- 20 En algunas realizaciones, R² es -C(Y)R^e. En algunas realizaciones, Y es O. En algunas realizaciones, R^e es heterociclilo. En algunas realizaciones, R^e es piperidilo. En algunas realizaciones, R^e es pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R^e es piperazinilo. En algunas realizaciones, R^e es morfolino. En algunas realizaciones, R^e es tiomorfolino.

En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, cada uno de los R² es independientemente -OR^d.

- 25 En algunas realizaciones, cada uno de los R^d es alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, cada uno de los R² es metoxi. En algunas realizaciones, un R² es metoxi y el otro es etoxi. En algunas realizaciones, un R² es metoxi y el otro es propoxi. En algunas realizaciones, un R² es metoxi y el otro es isopropoxi.

- 30 En algunas realizaciones, un R² es metoxi y el otro es etoxi sustituido con 1 R⁶. En algunas realizaciones, R⁶ es -NR^bR^{b'}. En algunas realizaciones, R^b y R^{b'} son, cada uno independientemente, alquilo C₁-C₈ (p. ej., R^b y R^{b'} son ambos metilo). En algunas realizaciones, R⁶ es -OR^d. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R² es metoxi y el otro es propoxi sustituido con 1 R⁶. En algunas realizaciones, R⁶ es -OR^d. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

- 35 En algunas realizaciones, un R² es -OR^d y el otro es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo o etilo).

En algunas realizaciones, un R² es -OR^d y el otro es halo (p. ej., cloro). En algunas realizaciones, R^d es alquilo C₁-C₈ (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R^2 es $-OR^d$ y el otro es $-CN$. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R^2 es $-OR^d$ y el otro es $-C(O)OR^a$. En algunas realizaciones, R^d y R^a son ambos hidrógeno.

- 5 En algunas realizaciones, un R^2 es $-OR^d$ y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R^2 es $-OR^d$ y el otro es $-C(Y)R^e$. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, Y es O . En algunas realizaciones, R^e es heterociclilo (p. ej., morfolino).

En algunas realizaciones, un R^2 es halo (p. ej., cloro o bromo) y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

- 10 En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo) y el otro es $-CN$.

En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo) y el otro es heteroarilo (p. ej., piridilo). En algunas realizaciones, el piridilo está sustituido con 1 R^6 . En algunas realizaciones, R^6 es $-OR^d$. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, un R^2 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo) y el otro es heterociclilalquilo (p. ej., $-CH_2$ -morfolino).

- 15 En algunas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, R^3 es halo (p. ej., cloro). En algunas realizaciones, R^3 es haloalquilo (p. ej., trifluorometilo).

- 20 En algunas realizaciones, R^3 es $-OR^d$. En algunas realizaciones, R^d es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^d es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, R^3 es $-NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, uno de R^b y $R^{b'}$ es hidrógeno y el otro es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo).

En algunas realizaciones, E es un anillo heteroarilo de 5 miembros.

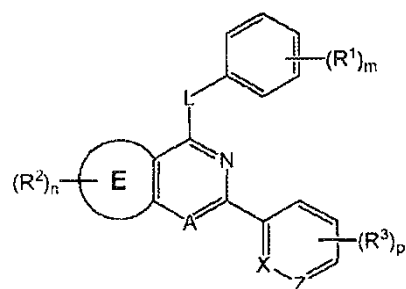
En algunas realizaciones, E es un anillo de tiofeno.

- 25 En algunas realizaciones, E es un anillo de pirrol.

En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_8 (p. ej., metilo). En algunas realizaciones, E es un anillo N-metilpirrol.

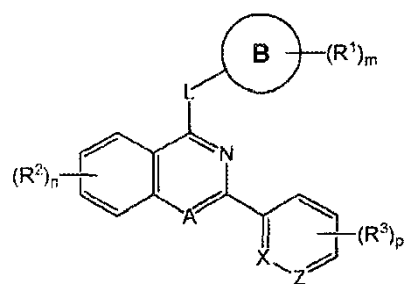
En algunas realizaciones, L es NR^5 . En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



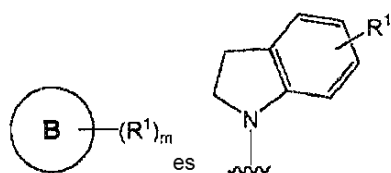
En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$,

En algunas realizaciones, el compuesto es:

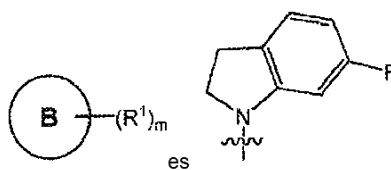


5 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$.

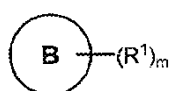
En algunas realizaciones,



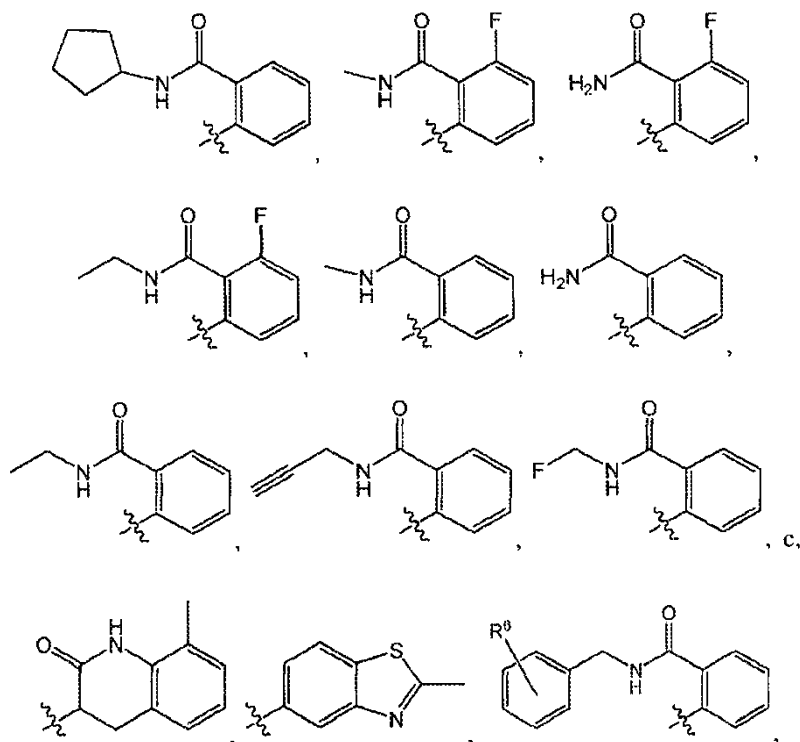
En algunas realizaciones,



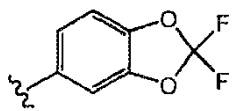
10 En algunas realizaciones, L es NH, y



se selecciona de

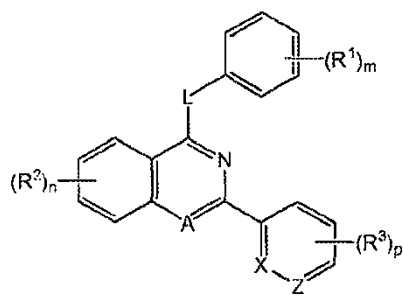


5 y



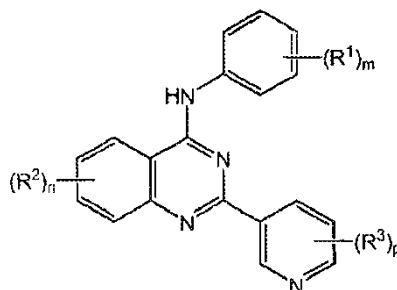
En algunas realizaciones, R^6 es halo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



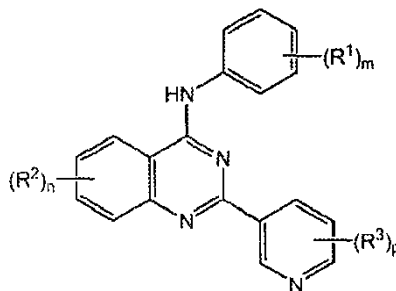
- 10 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, R^1 es halo. En algunas realizaciones, R^2 es alcoxí C_1-C_4 . En algunas realizaciones, m es 2 y dos R^1 son 3,4-dicloro; 3,4-difluoro; 3,5-dicloro; 3,5-difluoro; 3-cloro, 4-fluoro; o 3-cloro, 5-fluoro. En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR^bR^{b'}$ y R^3 es H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son independientemente alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, R^b es metilo y $R^{b'}$ es trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R^1 es alcoxí C_1-C_4 o alcoxí C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, n y p son cero.
- 15

En algunas realizaciones, el compuesto es:



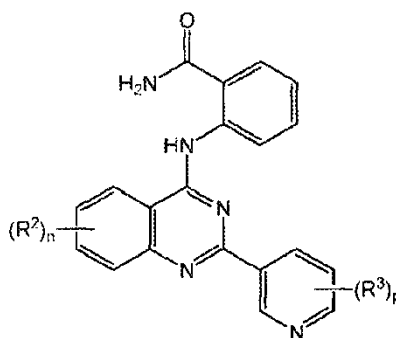
- 5 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, R^1 es halo. En algunas realizaciones, R^2 es alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, m es 2 y dos R^1 son 3,4-dicloro; 3,4-difluoro, 3,5-dicloro; 3,5-difluoro; 3-cloro, 4-fluoro; o 3-cloro, 5-fluoro. En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR^bR^{b'}$ y R^3 es H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son independientemente alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, R^b es metilo y $R^{b'}$ es trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R^1 es alcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, n y p son cero.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



- 10 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, R^1 es halo. En algunas realizaciones, R^2 es alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, m es 2 y dos R^1 son 3,4-dicloro; 3,4-difluoro, 3,5-dicloro; 3,5-difluoro; 3-cloro, 4-fluoro; o 3-cloro, 5-fluoro. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son independientemente alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, R^b es metilo y $R^{b'}$ es trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R^1 es alcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 halo-sustituido. En algunas realizaciones, n y p son cero.
- 15

En algunas realizaciones, el compuesto es:



- 20 En algunas realizaciones, R^1 es $-C(Y)NR^bR^{b'}$. En algunas realizaciones, R^1 es halo. En algunas realizaciones, R^2 es alcoxi C_1-C_4 . En algunas realizaciones, m es 2 y dos R^1 son 3,4-dicloro; 3,4-difluoro, 3,5-dicloro; 3,5-difluoro; 3-cloro, 4-fluoro; o 3-cloro, 5-fluoro. En algunas realizaciones, R^2 es $-C(O)NR^bR^{b'}$ y R^3 es H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son H. En algunas realizaciones, R^b y $R^{b'}$ son independientemente alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 halo-sustituido. En

algunas realizaciones, R^b es metilo y R^{b'} es trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ halo-sustituido. En algunas realizaciones, n y p son cero.

Aspectos y Realizaciones de Compuestos de Fórmula (I)

- 5 En un aspecto, la invención presenta una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte aceptable.
- En un aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención presenta un kit que comprende una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte aceptable.
- 10 En un aspecto, la invención presenta un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención presenta una forma de dosificación que comprende una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte aceptable.
- 15 En un aspecto, la invención presenta una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la invención presenta un método de tratar un trastorno que se beneficiaría de la modulación de STEP (p. ej., por la activación o inhibición de STEP) en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I). En un aspecto, la invención presenta un método de tratar un trastorno que se beneficiaría de la inhibición de STEP, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno maniaco-depresivo, psicosis, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, manía, adicción a fármacos o sustancias, trastornos cognitivos, trastornos del aprendizaje, trastornos del aprendizaje y la memoria, envejecimiento y trastornos neurológicos asociados con o ligados a deterioros cognitivos; deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos relacionados con el Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), amnesia, síndrome de Wernicke-Korsakoff, síndrome de Korsakoff, traumatismo craneoencefálico leve (MTBI), lesión traumática de cabeza (TBI), síndrome X frágil, apoplejía, déficit de atención y trastorno de hiperactividad (ADHD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés posttraumático (PTSD), pérdida de concentración, autismo, parálisis cerebral, encefalopatía y narcolepsia. En algunas realizaciones, el trastorno afecta al aprendizaje y la memoria, la neurogénesis, la plasticidad neuronal, la percepción del dolor, el estado de ánimo y ansiedad, o la regulación neuroendocrina. En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno de déficit cognitivo. En algunas realizaciones, el trastorno implica la percepción del dolor o la regulación neuroendocrina. En algunas realizaciones, el trastorno afecta al sistema nervioso central. En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; trastorno emocional; trastorno psicótico; trastorno del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión endógena; depresión mayor; depresión melancólica y refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; ataque de pánico; trastorno de pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de estrés agudo; histeria; trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno facticio; trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual; disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno de adaptación; abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación por estimulantes; narcotismo; anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de una causa psíquica o mental; anhedonia asociada con la depresión; anhedonia asociada con la esquizofrenia; delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo provocado por la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo provocado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómitos; cinetosis; obesidad; migraña; dolor (molestia); retraso mental; trastorno de autismo (autismo); trastorno de Tourette; trastorno de tics; déficit de atención/trastorno hiperactivo; trastorno en la conducta; y síndrome de Down.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

En un aspecto, la invención presenta un método de tratar una afección que se beneficiaría de la modulación de STEP (p. ej., por la activación o inhibición de STEP) en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, la afección se selecciona de neurogénesis disminuido, resiliencia de las células o plasticidad neuronal debida al envejecimiento normal, trastornos neurodegenerativos del SNC; la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome X frágil, esclerosis lateral amiotrófica/enfermedad de Lou Gehrig, apoplejía, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática, traumatismo craneal, leve traumática lesión en la cabeza (MBTI), traumatismo craneoencefálico (TBI), encefalopatía, intoxicación relacionada con etanol, alcoholismo, síndrome de alcoholismo fetal, adicción a fármacos o el abuso de fármacos.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antipsicótico atípico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en aripiprazol, clozapina, ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, asenapina, iloperidona, melperona, paliperidona, perospirona, sertindol y sulpirida. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antipsicótico típico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en haloperidol, molindona, loxapina, tioridazina, molindona, tiotixeno, pimozida, flufenazina, trifluoperazina, mesoridazina, clorprotixeno, clorpromazina, perfenazina, triflupromazina y zuclopentixol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un compuesto o composición descrito en esta memoria se puede utilizar, p. ej., en un método de tratar la esquizofrenia o el déficit cognitivo. Muchos de los compuestos descritos en esta memoria modulan la actividad de STEP y se pueden utilizar, p. ej., para reducir o inhibir la actividad de STEP, p. ej., en un sujeto.

Definiciones

El término "acilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo o sustituyente heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (p. ej., con uno o más sustituyentes).

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) y que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a grupos alilo, propenilo, 2- butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo.

El término "alquenileno" se refiere a un alquenilo divalente, p. ej., $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) y se caracteriza por tener uno o más triples enlaces. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

El término "alquinileno" se refiere a un alquinilo divalente, p. ej., $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, y $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Los términos "alcoxi" o "alcoxi", tal como se utilizan en esta memoria, se refieren a un grupo alquilo, tal como se define más adelante, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, terc.-butoxi y similares. El término "alcoxialquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo alcoxi.

Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno.

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada. En realizaciones preferidas, una alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 12 o menos átomos de carbono en su cadena principal (a menos que se indique de otra manera), p.

ej., 1-12, 1-8, 1-6 ó 1-4. Restos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo (p. ej., n-propilo o isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo o t-butilo), pentilo (p. ej., n-pentilo, isopentilo o pentan-3-ilo), hexilo y heptilo.

El término "alquilenno" se refiere a un alquilo divalente, p. ej., $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

- 5 El término "alcoxileno" se refiere a un alquilenno, en donde un CH_2 está sustituido con un oxígeno. Por ejemplo, un aril-alcoxileno se refiere a un grupo con un alquilenno unido a un grupo arilo a través de un oxígeno, un heteroaril-alcoxileno opcionalmente sustituido se refiere a un grupo con un alquilenno unido a un grupo heteroarilo a través de un oxígeno.

El término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$.

- 10 El término "aminoalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo amino.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales $-\text{NH}(\text{alquilo})$ y $\text{N}(\text{alquilo})_2$, respectivamente.

El término "aralquilamino" o "arilalquilamino" se refiere a un radical- $\text{NH}(\text{aralquilo})$. El término "alquilaminoalquilo" se refiere a un radical $(\text{alquilo})\text{NH}-\text{alquil}-$; el término "dialquilaminoalquilo" se refiere a un radical $(\text{alquilo})_2\text{N}-\text{alquil}-$.

El término "amido" se refiere a un sustituyente $-\text{NHC}(\text{O})-$ o $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

- 15 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclicos de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos, en donde 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada uno de los anillos puede estar sustituido con un sustituyente. Ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y similares. El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a alquilo sustituido con un arilo. Aralquilos a modo de ejemplo incluyen pero no se limitan a los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo, fenetilo y tritilo. El término "arilalquenilo" se refiere a un alquenilo sustituido con un arilo. El término "arilalquinilo" se refiere a un alquinilo sustituido con un arilo. Términos tales como "aril-alquilo C_2-C_6 " se deben leer como una limitación adicional en el tamaño del grupo alquilo. El término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con arilo. El término "arilenilo" se refiere a un arilo divalente (es decir, $-\text{Ar}-$).
- 20

- 25 Los términos "cicloalquilo" o "ciclilo", tal como se emplean en esta memoria, incluyen grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente 3 a 6 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Grupos ciclilo a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Restos ciclilo también incluyen tanto sistemas de anillos puenteados como condensados. Grupos ciclilo también incluyen los que están condensados con sistemas de anillos adicionales, que pueden ser saturados o insaturados. Un grupo ciclilo puede ser, por tanto, un grupo bicíclico en el que un anillo está saturado o parcialmente insaturado y el otro está totalmente insaturado (p. ej., indanilo).
- 30

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ciclilo. Cicloalquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo ha sido reemplazado por un grupo ciclilo.

- 35 El término "cicloalquilalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 40 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que puede tener cualquier número de hidrógenos disponibles en el grupo reemplazado por un átomo de halógeno. Grupos haloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{ClCF}_3$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que puede tener cualquier número de hidrógenos disponibles en el grupo reemplazado por un átomo de flúor. Grupos fluoroalquilo representativos incluyen pero no se limitan a: $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{FCF}_3$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$. El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que puede tener cualquier número de átomos de hidrógeno disponibles en el

grupo alquilo reemplazado por un átomo de halógeno. Grupos haloalcoxi representativos incluyen pero no se limitan a: $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{ClCF}_3$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHF}_2$ u $-\text{OCF}_3$. El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que puede tener cualquier número de átomos de hidrógeno disponibles en el grupo reemplazado por un átomo de flúor. Grupos fluoroalcoxi representativos incluyen pero no se limitan a: $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{FCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ u $-\text{OCF}_3$.

- 5 El término "heteroátomo", tal como se utiliza en esta memoria, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y silicio. Un heteroátomo puede estar presente en cualquier estado de oxidación (p. ej., cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio) y cualquier estado de carga (por ejemplo, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico), e incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo) o NR^+ (tal como en pirrolidinilo N-sustituido).

- 15 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 ó 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de cada uno de los anillos pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo, oxazolilo y similares. El término "heteroarilalquilo" o el término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo. El término "heteroarilalquenilo" se refiere a un alquenilo sustituido con un heteroarilo. El término "heteroarilalquinilo" se refiere a un alquinilo sustituido con un heteroarilo. El término "heteroarilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con heteroarilo.

- 25 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que tiene 5 a 14 átomos del anillo, preferiblemente 5, 6, 9 ó 10 átomos del anillo; que tiene 6, 10 ó 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o poli-cíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bi-cíclico. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxilo, también incluye su correspondiente tautómero. El término "heteroarilo", tal como se utiliza en esta memoria, también incluye grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más anillos arilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. El término "heteroarilo" puede utilizarse de forma indistinta con la expresión "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o el término "heteroaromático", cualquiera de los cuales términos y expresiones incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. Un átomo de nitrógeno del anillo de un heteroarilo puede estar oxidado para formar el compuesto de N-óxido correspondiente. Un ejemplo no limitante de un heteroarilo de este tipo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxopiridilo.

El término "heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo. Heteroaralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo.

- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "heterociclo", "heterociclilo" y la expresión "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7-10 miembros estable, que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, tal como se define anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (tal como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (tal como en pirrolidinilo) o NR^+ (tal como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o poli-cíclico, preferentemente mono-, bi- o tri-cíclico, más preferiblemente mono- o bi-cíclico. Adicionalmente, un anillo heterocíclico también incluye grupos en los que el anillo heterociclilo

está condensado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o ciclilo. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heterocíclico también puede estar oxidado para formar el compuesto N-hidroxi correspondiente.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo. Heterociclilalquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heterociclilo.

- 5 Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", tal como se utilizan en esta memoria, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Grupos heteroaralquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metilpiridilo o metilpirimidilo.

- 10 El término "heterociclilo" o "heterociclilalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 5-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, estando dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 ó 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada uno de los anillos puede estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, e incluyen tanto sistemas de anillos puenteados como condensados. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo.

El término "heterociclilalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

- 20 El término "heteroalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo alifático saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, en donde uno o más de los átomos de carbono en la cadena están reemplazados independientemente por un heteroátomo. Heteroátomos a modo de ejemplo incluyen O, S y N.

En el caso de los grupos aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilalquilo, etc., descritos como opcionalmente sustituidos, se pretende que uno o ambos restos arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y alquilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos o no sustituidos.

- 25 El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxi.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno (=O), que forma un carbonilo cuando está fijado a carbono, un N-óxido cuando está fijado a nitrógeno y un sulfóxido o una sulfona cuando está fijado a azufre.

- 30 El término "tioalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo -S(alquilo), en que el punto de unión es a través del átomo de azufre y el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "tiono" o "tioxo" se refiere a un átomo de azufre (=S), que forma una tiocetona cuando están unidos a carbono.

- 35 El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable, p. ej., que no sufre de forma espontánea una transformación tal como por reasociación, ciclación, eliminación, etc. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "sustituido" se contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en esta memoria que satisfagan las valencias de los heteroátomos.

- 45 El término "sustituyente" se refiere a un grupo "sustituido" en un resto descrito en esta memoria. Cualquier átomo en cualquier sustituyente puede ser sustituido. Los sustituyentes pueden incluir cualquiera de los sustituyentes descritos en esta memoria. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, alquilo (p. ej., alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 de cadena lineal o ramificada), cicloalquilo, haloalquilo (p. ej., perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo,

heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (p. ej., perfluoroalcoxi tal como OCF_3), halo, hidroxilo, carboxi, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilamino, SO_3H , sulfato, fosfato, metilendioxi ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, en donde los oxígenos están unidos a átomos vecinales), etilendioxi, oxo, tioxi (p. ej., $\text{C}=\text{S}$), imino (alquilo, arilo, aralquilo), $\text{S}(\text{O})_n$ alquilo (en que n es 0-2), $\text{S}(\text{O})_n$ arilo (en que n es 0-2), $\text{S}(\text{O})_n$ heteroarilo (en que n es 0-2), $\text{S}(\text{O})_n$ heterociclilo (en que n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster de (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente cualquier uno solo, o cualquier subconjunto de los sustituyentes antes mencionados. En otro aspecto, un sustituyente puede estar sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que un radical hidrógeno del resto designado está reemplazado por el radical de un sustituyente especificado, con la condición de que la sustitución resulte en un compuesto estable o químicamente factible. El término "sustituible", cuando se utiliza en referencia a un átomo designado, significa que, fijado al átomo, es un radical de hidrógeno, átomo de hidrógeno que puede estar reemplazado por el radical de un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición. Combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "opcionalmente sustituido" significa sustituido o no sustituido.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto que incluye al menos un doble o triple enlace entre los átomos. La expresión "parcialmente insaturado" abarca anillos, p. ej., que tienen uno o más sitios de insaturación, pero que no están insaturados completamente con el fin de ser arilo o heteroarilo.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del participante en la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su participante en la imagen especular. Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos configuración "R" y "S" son como se definen por las Recomendaciones de la IUPAC. El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina una "mezcla racémica" o un "racemato". El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Por ejemplo, los isómeros incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E*- y *Z*-, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos. El término "diastereoisómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares uno de otro.

El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducir los compuestos, o una composición de los mismos, de la invención a un sujeto para llevar a cabo su función pretendida. Ejemplos de vías de administración que pueden utilizarse incluyen la inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), oral, por inhalación, rectal y transdérmica. Las composiciones farmacéuticas se pueden dar mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas composiciones se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral. La inyección puede ser en bolo o puede ser por infusión continua. Dependiendo de la vía de administración, un compuesto descrito en esta memoria se puede revestir con o disponer en un material seleccionado para protegerlo de las condiciones naturales que pueden afectar perjudicialmente a su capacidad para realizar su función prevista. Un compuesto o composición descrito en esta memoria se pueden administrar solo, o en combinación con otro agente según se describe anteriormente o con un soporte farmacéuticamente aceptable, o ambos. Un compuesto o una composición descrito en esta memoria se puede administrar antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente o después de la administración del agente. Además, un compuesto descrito en esta memoria también se puede administrar en una forma de pro-fármaco que se convierte en su metabolito activo, o metabolito más activo *in vivo*.

La expresión "actividades biológicas" de un compuesto descrito en esta memoria incluye todas las actividades producidas por un compuesto descrito en esta memoria en un sujeto o célula que responde. Incluye actividades genómicas y no genómicas provocadas por estos compuestos.

Los términos "inhibir" e "inhibidor", tal como se utilizan en esta memoria, significan un agente que disminuye sensiblemente o detiene la producción de tirosina fosfatasa estriatal enriquecida (STEP), o disminuye o inactiva la STEP, o interfiere con las vías biológicas mediadas por STEP. Inhibidores de STEP incluyen compuestos de la invención, p. ej., los compuestos de Fórmulas (I), (II) o (III). Un compuesto puede ser evaluado para determinar si es un inhibidor mediante la medición directa o indirecta de la actividad de STEP en presencia del compuesto sospechoso de inhibir la STEP. Métodos a modo de ejemplo de medir la inhibición de STEP se describen en los EJEMPLOS en esta memoria.

Una "cantidad eficaz" o "una eficaz cantidad" se refiere a una cantidad del compuesto o de la composición que es eficaz, tras la administración de dosis única o múltiples a un sujeto y durante periodos de tiempo necesarios, en el tratamiento de una célula, o curar, aliviar, atenuar o mejorar un síntoma de un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en esta memoria. Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en esta memoria puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad de un compuesto descrito en esta memoria para producir una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz es también una en la que cualesquiera efectos tóxicos o perjudiciales (p. ej., efectos secundarios) de un compuesto descrito en esta memoria son superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos. La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad efectiva, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado, p. ej., modular o regular la proteína tirosina fosfatasa, p. ej., STEP, en un sujeto y/o tratar un trastorno descrito en esta memoria tal como un trastorno relacionado con la proteína tirosina fosfatasa. Trastornos a modo de ejemplo incluyen los relacionados con la cognición, el aprendizaje y la memoria, la neurogénesis. Una cantidad eficaz puede afectar también a la plasticidad neuronal, la percepción del dolor, el estado de ánimo y la ansiedad, y la regulación neuroendocrina.

Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en esta memoria puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad de un compuesto descrito en esta memoria de producir una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial (p. ej., efectos secundarios) de un compuesto descrito en esta memoria son superados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en esta memoria (es decir, una dosificación eficaz) puede oscilar entre aproximadamente 0,001 y 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 40 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 35 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, y aún más preferiblemente de aproximadamente 10 a 30 mg/kg. El experto en la materia apreciará que determinados factores pueden influir en la dosificación requerida para tratar efectivamente un sujeto, incluyendo pero no limitado a la gravedad de la enfermedad o del trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además de ello, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en esta memoria puede incluir un solo tratamiento o, preferiblemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto es tratado con un compuesto descrito en esta memoria en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal, una vez por semana durante entre aproximadamente 1 y 10 semanas, preferiblemente entre 2 y 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 7 semanas, y aún más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 ó 6 semanas. También se apreciará que la dosificación eficaz de un compuesto descrito en esta memoria, utilizado para el tratamiento, puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

Tal como se utiliza en esta memoria, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o "una cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de una o de múltiples dosis al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición del brote o la recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

La expresión "propiedades biológicas mejoradas" se refiere a cualquier actividad inherente a un compuesto descrito en esta memoria que mejora su eficacia in vivo. En una realización preferida, este término se refiere a cualquier mejora cualitativa o cuantitativa de la propiedad terapéutica de un compuesto descrito en esta memoria tal como la reducción de los efectos fuera de diana.

- El término "modular" se refiere a un aumento o disminución, p. ej., en la actividad de una enzima en respuesta a la exposición a un compuesto o composición descrito en esta memoria, p. ej., la activación o inhibición de STEP, en al menos una sub-población de células en un sujeto de tal manera que se consigue un resultado final deseado (p. ej., un resultado terapéutico). En algunas realizaciones, un compuesto tal como se describe en esta memoria inhibe una diana descrita en esta memoria, p. ej., STEP. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se describe en esta memoria se activa un objetivo descrito en esta memoria, p. ej., STEP.
- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Sujetos humanos a modo de ejemplo incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en esta memoria, o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, p. ej., no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos tales como primates no humanos, domesticados y/o animales útiles en agricultura, p. ej., ovejas, perro, gato, vaca, cerdo, etc.
- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto o composición, solo o en combinación con un segundo compuesto o composición, a un sujeto, p. ej., un paciente, o la aplicación o administración del compuesto o la composición a un tejido o célula aislado, p. ej., una línea celular, de un sujeto, p. ej., un paciente, que tiene un trastorno (p. ej., un trastorno tal como se describe en esta memoria), un síntoma de un trastorno o una predisposición a un trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, atenuar, alterar, remediar, mejorar, superar o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (p. ej., para evitar al menos un síntoma del trastorno o para retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).
- Las frases "administración parenteral" y "administrados parenteralmente", tal como se utiliza en esta memoria, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente por inyección, e incluye, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, inyección intraespinal y intraesternal e infusión.
- El término "profármaco" o "pro-fármaco" incluye compuestos con restos que pueden ser metabolizados *in vivo*. En general, los profármacos son metabolizados *in vivo* mediante esterasas o mediante otros mecanismos a los fármacos activos. Ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (véase, p.ej., Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente de esterificación adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres mediante el tratamiento con un ácido carboxílico. Ejemplos de restos de profármaco incluyen restos éster alquílico inferior, sustituidos y no sustituidos, ramificados o no ramificados, (p. ej., ésteres del ácido propiónico), ésteres de alqueno inferior, ésteres de di-alquil-inferior-amino-alquilo inferior (p. ej., éster dimetilaminoetilico), ésteres de acilamino-alquilo inferior (p. ej., éster acetiloximetílico), ésteres de aciloxi-alquilo inferior (p. ej., éster pivaloioximetílico), ésteres arílico (éster fenílico), ésteres de aril-alquilo inferior (p. ej., éster bencílico), ésteres de arilo y aril-alquilo inferior sustituidos (p. ej., con sustituyentes metilo, halo o metoxi), amidas, alquilo inferior amidas, di-alquilo inferior-amidas e hidroxi-amidas. Restos de profármacos preferidos son ésteres de ácidos propiónico y ésteres de acilo. También están incluidos profármacos que se convierten en formas activas a través de otros mecanismos *in vivo*.
- La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de un compuesto descrito en esta memoria, cualquier fórmula en esta memoria o de otra manera descrita en esta memoria que es eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples para el paciente, en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección.
- La expresión "reducción de los efectos fuera de diana" pretende incluir una reducción de cualquier efecto secundario no deseado provocado por un compuesto descrito en esta memoria cuando se administran *in vivo*. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en esta memoria tiene poca o ninguna toxicidad cardiaca y/o pulmonar (p. ej., cuando se administra a un sujeto). En algunas realizaciones, un compuesto descrito en esta memoria tiene poca o ninguna actividad alucinógena (p. ej., cuando se administra a un sujeto).
- El término "selectivo" significa una mayor actividad frente a una primera diana. En algunas realizaciones un compuesto tiene una selectividad de al menos 1,25 veces, al menos 1.5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 10 veces o al menos 100 veces mayor hacia una

primera diana con relación a una segunda diana. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en esta memoria, p. ej., un compuesto de Fórmula (I) es selectivo hacia STEP con relación a uno o más de otras proteínas tirosina fosfatasas.

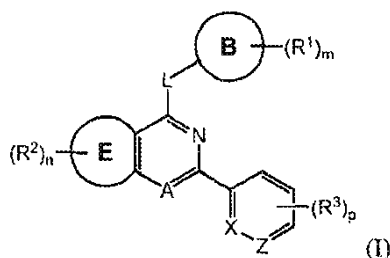
El término "sujeto" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno relacionado con el receptor de serotonina que de otra manera podrían beneficiarse de la administración de un compuesto descrito en esta memoria de la invención tales como animales humanos y no humanos. Seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o son propensos a padecer un trastorno relacionado con la serotonina o estado asociado, tal como se describe en esta memoria. La expresión "animales no humanos" de la invención incluyen todos los vertebrados, p. ej., mamíferos, p. ej., roedores, p. ej., ratones, y no mamíferos tales como primates no humanos, p. ej., ovejas, perro, vaca, pollos, anfibios, reptiles, etc.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", tal como se utilizan en esta memoria, significan la administración de un compuesto descrito en esta memoria, fármaco u otro material, de manera que entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Compuestos

Los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para una diversidad de fines, p. ej., fines terapéuticos. Muchos de los compuestos modulan la actividad de STEP y se pueden utilizar, por ejemplo, para inhibir la STEP, p. ej., en un sujeto.

Compuestos a modo de ejemplo incluyen un compuesto de fórmula (I):



en donde A, B, E, L, X, Z, R¹, R², R³, m, n y p son como se definen anteriormente en la sección relativa al compuesto de Fórmula (I). En realizaciones preferidas, L es NH, B es arilo (p. ej., fenilo) que puede estar opcionalmente sustituido, E es arilo (p. ej., fenilo), A es N, X es CH y Z es N.

La presente invención incluye compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, o el reemplazo de un átomo de flúor por un flúor enriquecido en ¹⁹F están dentro del alcance de esta invención. Este tipo de compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos, o como agentes bioactivos.

En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo, a menos que se establezca lo contrario (p. ej., hidrógeno, ²H o deuterio y ³H o tritio). Las fórmulas descritas en esta memoria pueden o no indicar si átomos en determinadas posiciones están enriquecidos isotópicamente. Cuando una fórmula estructural no se pronuncia con respecto a si una posición particular se enriquece isotópicamente, ha de entenderse que los isótopos en esa posición particular están presentes en abundancia natural, o que la posición particular está enriquecida isotópicamente con uno o más isótopos estables que se producen de forma natural. Por ejemplo, la fórmula -CH₂- representa las siguientes estructuras posibles: -CH₂-, -CHD- o -CD₂-.

La variable "D" se define como deuterio.

Los términos "compuesto" o "compuestos", cuando se refieren a un compuesto de esta invención o un compuesto descrito en esta memoria, se refieren a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede existir una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, resultará evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de hidrógeno indicadas, contendrá menores cantidades de isotopólogos que tienen átomos de deuterio en una o más de las posiciones de hidrógeno designadas en esa estructura. Alternativamente, un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados contendrá menores cantidades de isotopólogos con átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de un cierto número de factores que incluyen la pureza isotópica de reactivos deuterados utilizados para hacer el compuesto y la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto. La cantidad relativa de tales isotopólogos en total será menor que 55% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotopólogos en total será menor que 50%, menor que 45%, menor que 40%, menor que 35%, menor que 35%, menor que 15%, menor que 10%, menor que 5%, menor que 1% o menor que 0,5% del compuesto.

El término "isotopólogo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención sólo en la composición isotópica del mismo. Isotopólogos pueden diferir en el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones y/o en la o las posiciones de enriquecimiento isotópico.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Compuestos descritos en esta memoria están enriquecidos en los enantiómeros (p. ej., un compuesto resuelto a un exceso enantiomérico de 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o mayor). Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención también pueden contener enlaces (p. ej., enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación del enlace, p. ej., la restricción que resulta de la presencia de un anillo o un doble enlace. En consecuencia, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en esta memoria, a pesar de que sólo puede ser representada una única forma tautomérica (p. ej., la alquilación de un sistema de anillo puede resultar en la alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos estos productos de reacción). Todas estas formas isoméricas de dichos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en esta memoria se incluyen expresamente en la presente invención.

Isómeros que se producen de forma natural o sintéticos pueden separarse de varias maneras conocidas en la técnica. Métodos para la separación de una mezcla racémica de dos enantiómeros incluyen cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral (véase, p. ej., "Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, Comp. Chapman y Hall, Nueva York (1989)). Los enantiómeros también pueden separarse por técnicas clásicas de resolución. Por ejemplo, puede utilizarse la formación de sales diastereoméricas y la cristalización fraccionada para separar enantiómeros. Para la separación de enantiómeros de ácidos carboxílicos, las sales diastereoméricas se pueden formar mediante la adición de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina y similares. Alternativamente, los ésteres diastereoméricos se pueden formar con alcoholes quirales enantioméricamente puros tales como mentol, seguido de la separación de los ésteres diastereoméricos e hidrólisis para producir el ácido carboxílico libre, enriquecido en enantiómeros. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales tales como ácido canfosulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas. Por ejemplo, un compuesto puede ser resuelto a un exceso enantiomérico (p. ej., 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o mayor) a través de la formación de sales diastereoméricas, p. ej., con una base quiral, p. ej., (+) o (-) α -metilbencilamina, o por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando una columna quiral. En algunas realizaciones el producto se purifica directamente en una columna quiral para proporcionar el compuesto enantioméricamente enriquecido.

Combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solamente las que resultan en la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en esta memoria (p. ej., administración terapéutica a un sujeto).

Los compuestos de fórmulas (I) se describen en esta memoria, por ejemplo según se proporciona en el sumario anterior. Compuestos a modo de ejemplo se muestran en las Tablas 1-30 en la sección de Ejemplos.

Métodos sintéticos

Un compuesto descrito en esta memoria se puede preparar a través de una diversidad de métodos sintéticos. Síntesis representativas se muestran en la sección de Ejemplos.

Tal como puede apreciarse por el experto en la técnica, métodos adicionales de sintetizar los compuestos de las fórmulas en esta memoria resultarán evidentes para los expertos ordinarios en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Transformaciones de química sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en esta memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos tal como se describe en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, comp., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de las mismas.

Adicionalmente, los compuestos descritos en esta memoria se pueden preparar en un soporte sólido. La expresión "soporte sólido" se refiere un material al que se une un compuesto para facilitar la identificación, el aislamiento, la purificación o la selectividad de la reacción química del compuesto. Tales materiales son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, perlas, gránulos, discos, fibras, geles o partículas tales como perlas de celulosa, perlas de vidrio poroso, geles de sílice, perlas de poliestireno, opcionalmente reticulado con divinilbenceno y opcionalmente injertado con polietilenglicol, perlas de poli-acrilamida, perlas de látex, perlas de dimetilacrilamida opcionalmente reticuladas con N,N'-bis-acrilóil-etilendiamina, partículas de vidrio revestidas con polímero hidrofóbico, y el material que tiene una superficie rígida o semi-rígida. Los soportes sólidos tienen opcionalmente grupos funcionales tales como grupos amino, hidroxilo, carboxilo o halo, (véase, Obrecht, D. y Villalgró, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998)), e incluyen las que son útiles en técnicas tales como técnicas de síntesis de "disociación y agrupación" o "paralelas", técnicas en fase sólida y en fase disolución y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1,60).

Un compuesto descrito en esta memoria puede modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimiento biológico dado (p. ej., cerebro, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

Incluidos en este documento se encuentran derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria. Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster, u otro derivado de un compuesto de esta invención (por ejemplo un éster imidato de una amida) farmacéuticamente aceptable que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto descrito en esta memoria. Derivados y profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que potencian el suministro del compuesto parental a un compartimiento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema linfático) con relación al compuesto parental. En una realización a modo de ejemplo, el profármaco es un derivado que incluye un grupo que potencia la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana intestinal que se adjunta a la estructura de las fórmulas descritas en esta memoria. En otra realización a modo de ejemplo, el profármaco es adecuado para el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones que requieren que la molécula del fármaco atraviese la barrera hematoencefálica. En una realización preferida, el profármaco penetra en el cerebro, en donde se convierte en la forma activa de la molécula de fármaco.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos y bases farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, butirato, citrato, digluconato, dodecilsulfato, formiato, fumarato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, lactato, maleato, malonato,

metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y undecanoato. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., sodio), metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), amonio y N-(alquilo)₄⁺. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en esta memoria. Agua o productos solubles o dispersables en aceite pueden ser obtenidos por esta cuaternización.

Compuestos de Evaluación

Se puede utilizar una diversidad de métodos para evaluar un compuesto en cuanto a su capacidad de modular la actividad de STEP. Métodos de evaluación incluyen ensayos *in vitro* (p. ej., ensayos basados en enzimas), ensayos *in vitro* de señalización basados en células y métodos *in vivo* (p. ej., pruebas en modelos animales). Los métodos de evaluación pueden evaluar la actividad de unión, la actividad de fosfatasa o una actividad aguas abajo de STEP, tal como la actividad de ERK.

Por ejemplo, un compuesto descrito en esta memoria se puede evaluar utilizando un ensayo de fosfatasa basado en la fluorescencia. Un reactivo que contiene fosfato se puede utilizar en el ensayo que, después de la desfosforilación por una fosfatasa, genera un producto fluorescente que puede ser detectado utilizando un fluorómetro o lector de placas de fluorescencia. Los datos pueden expresarse como porcentaje (%) de inhibición de la actividad enzimática. Para compuestos que muestren activación enzimática, los datos pueden representarse como porcentaje de inhibición, pero con valores negativos.

Composición y vías de administración

La invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en esta memoria (p. ej., un compuesto capaz de tratar o prevenir una afección tal como se describe en esta memoria, p. ej., un compuesto de cualquier fórmula en esta memoria o descrita de otra manera en esta memoria) y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones delineadas en esta memoria incluyen los compuestos delineados en esta memoria (p. ej., un compuesto descrito en esta memoria), así como agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, incluyendo los descritos en esta memoria.

La expresión "soporte o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- α tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados pueden también utilizarse ventajosamente para potenciar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en esta memoria.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera soportes, adyuvantes o vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente

aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, tal como se utiliza en esta memoria, incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, inyección intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Ácidos grasos tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos utilizados comúnmente tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptable también pueden utilizarse para los propósitos de formulación.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero no limitadas a cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de una cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo puede ser suspendido o disuelto en una fase oleosa combinado con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Si se desea, se pueden añadir agentes determinados agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

- 40 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debería formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un soporte. Soportes para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno polioxietileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un soporte con agentes emulsionantes adecuados. Soportes adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Parches tópicamente transdérmicos también se incluyen en esta invención.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fomentadores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Quando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en esta memoria y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 y 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 95% de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, a partir de los compuestos de esta invención. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con los compuestos de esta invención en una composición única.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden, por ejemplo, ser administrados por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, por vía subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos en esta memoria contemplan la administración de una cantidad eficaz del compuesto o de la composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de soporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis menores o mayores que las mencionadas anteriormente. Los regímenes de dosificación y de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, la afección o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, la afección o los síntomas, y el juicio del médico tratante.

Tras la mejora de una afección de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, como una función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene el estado mejorado cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Métodos de tratamiento

Los compuestos y composiciones descritos en esta memoria pueden administrarse a células en cultivo, p. ej. *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, p. ej., *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una diversidad de trastornos, incluyendo los descritos en esta memoria a continuación.

Los compuestos y las composiciones descritos en esta memoria se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, utilizando un método descrito en esta memoria, que padece un trastorno descrito en esta memoria, p. ej., un trastorno que se beneficiaría de la modulación de la STEP (p. ej., activando o inhibiendo la STEP). Los compuestos y las composiciones descritos en esta memoria se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo utilizando un método descrito en esta memoria, que está en riesgo de un trastorno descrito en esta memoria, p. ej., un trastorno que se beneficiaría de la modulación de STEP (p. ej., activando o inhibiendo la STEP).

Los inhibidores de STEP pueden aumentar la fosforilación de un NMDA-R. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un compuesto descrito en esta memoria, p. ej., un compuesto que inhibe STEP, puede ser útil para el tratamiento de un trastorno en el que sería beneficioso el aumento de la fosforilación de un NMDA-R.

Los inhibidores de STEP pueden activar una ERK1 o ERK2 quinasa, por ejemplo, en el SNC. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un compuesto descrito en esta memoria, p. ej., un compuesto que inhibe la STEP, puede ser útil para el tratamiento de un trastorno en el que sería beneficioso la activación de una ERK1 o ERK2 quinasa.

Compuestos descritos en esta memoria pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo trastornos del SNC. Trastornos a modo de ejemplo incluyen esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, depresión mayor, trastorno bipolar, déficit cognitivo, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (AD), trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), demencia, trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias, síndrome de estrés post-traumático, anorexia nerviosa, adicción a los fármacos, apoplejía isquémica, trauma en la cabeza o una lesión cerebral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, degeneración espinocerebelosa, enfermedades de las neuronas motoras, epilepsia, dolor neuropático, dolor crónico, neuropatías, autismo y trastornos autistas.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden ser útiles para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; perturbación emocional; trastorno psicótico; trastorno del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión endógena; depresión mayor; depresión melancólica y refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; ataque de pánico; trastorno de pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de estrés agudo; histeria; trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno facticio; trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual; disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno de adaptación; abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación por estimulantes; narcotismo; anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de una causa psíquica o mental; anhedonia asociada con la depresión; anhedonia asociada con la esquizofrenia; delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo provocado por la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas; deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo provocado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómitos; cinetosis; obesidad; migraña; dolor (molestia); retraso mental; trastorno de autismo (autismo); trastorno de Tourette; trastorno de tics; déficit de atención/trastorno hiperactivo; trastorno en la conducta; y síndrome de Down.

Compuestos descritos en esta memoria pueden ser útiles para tratar o prevenir trastornos seleccionados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno maníaco-depresivo, psicosis, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, manía, adicción a fármacos o sustancias, trastornos cognitivos, trastornos del aprendizaje, trastornos del aprendizaje y la memoria, envejecimiento y trastornos neurológicos asociados con o ligados a deterioros cognitivos; deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos relacionados con el Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), amnesia, síndrome de Wernicke-Korsakoff, síndrome de Korsakoff, traumatismo craneoencefálico leve (MBTI), lesión traumática de cabeza (TBI), síndrome X frágil, apoplejía, déficit de atención y trastorno de hiperactividad (ADHD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático (PTSD), pérdida de concentración, autismo, parálisis cerebral, encefalopatía y narcolepsia. El trastorno puede afectar al aprendizaje y la memoria, la neurogénesis, la plasticidad neuronal, la percepción del dolor, el estado de ánimo y ansiedad, o la regulación neuroendocrina. El trastorno puede ser un trastorno de déficit cognitivo. El trastorno puede implicar la percepción del dolor o la regulación neuroendocrina.

Esquizofrenia

En algunas realizaciones, un compuesto o una composición descrito en esta memoria se puede utilizar en el tratamiento de la esquizofrenia. La esquizofrenia es un diagnóstico psiquiátrico que describe un trastorno mental que se caracteriza por anomalías en la percepción o la expresión de la realidad. Las distorsiones en la percepción pueden afectar a todos los cinco sentidos, incluidos vista, oído, gusto, olfato y tacto, pero más comúnmente se manifiesta como alucinaciones auditivas, delirios paranoides o extravagantes, o lenguaje desorganizado y el pensamiento con la disfunción social o laboral significativo. El inicio de los síntomas se produce típicamente en la edad adulta temprana, con aproximadamente 0,4-0,6% de la población afectada. El diagnóstico se basa en las experiencias de la percepción subjetiva del paciente y el comportamiento observado.

Se cree que el trastorno afecta principalmente la cognición, pero también, habitualmente, contribuye a problemas crónicos de comportamiento y emoción. Las personas con esquizofrenia pueden tener afecciones adicionales (comorbilidad), incluyendo depresión mayor y trastornos de ansiedad. Los problemas sociales, como el desempleo a largo plazo, la pobreza y la falta de vivienda, son comunes. Por otra parte, la esperanza media de vida de las personas con el trastorno es de 10 a 12 años menos que los que no tienen, debido a problemas de salud física y el aumento de la tasa de suicidios más alta.

El Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) contiene cinco sub-clasificaciones de la esquizofrenia. Estos incluyen el tipo Paranoide (en que están presentes los delirios y alucinaciones, pero están ausentes trastornos del pensamiento, comportamiento desorganizado y el aplanamiento afectivo); tipo desorganizado (también conocido como esquizofrenia hebefrénica, en que el trastorno del pensamiento y afecto plano están presentes juntos); tipo Catatónico (el sujeto puede ser casi inmóvil o puede exhibir un movimiento agitado, sin propósito, los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cética); tipo Indiferenciado (están presentes síntomas psicóticos, pero no se han cumplido los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico); y tipo Residual (en que los síntomas positivos están presentes sólo en una baja intensidad).

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (10ª Revisión) define dos subtipos adicionales. Estos incluyen la depresión post-esquizofrénica (un episodio depresivo que surge a raíz de una enfermedad esquizofrénica, en donde algunos de los síntomas esquizofrénicos de bajo nivel pueden estar aún presentes); y la esquizofrenia simple (desarrollo insidioso y progresivo de los síntomas negativos prominentes sin antecedentes de episodios psicóticos).

Un agente para el tratamiento de la esquizofrenia puede mejorar los llamados síntomas positivos en el período agudo de la esquizofrenia tal como alucinaciones, delirios, excitaciones y similares. Un agente para el tratamiento de la esquizofrenia también puede mejorar los llamados síntomas negativos que se observan en el período crónico de la esquizofrenia tales como apatía, depresión emocional, hiposicosis y similares.

Trastorno Esquizoafectivo

El trastorno esquizoafectivo es un diagnóstico psiquiátrico que describe un trastorno mental que se caracteriza por episodios recurrentes de estado de ánimo elevado o deprimido, o estado de ánimo al mismo tiempo deprimido y elevado que se alternan o se producen junto con las distorsiones en la percepción. El componente de distorsión de la percepción del trastorno, denominado psicosis, puede afectar a todos los cinco sentidos, incluidos vista, oído, gusto, olfato y tacto, pero más comúnmente se manifiesta como alucinaciones auditivas, delirios paranoides o extravagantes, o lenguaje desorganizado y pensamiento con disfunciones sociales y ocupacionales significativas. Los componentes del episodio de estado de ánimo elevado, deprimido o simultáneamente elevado y deprimido del trastorno, denominado trastorno del estado de ánimo, son ampliamente reconocidos como tipos depresivos y bipolares de la enfermedad; la división se basa en si el individuo ha tenido alguna vez un episodio maníaco, hipomaniaco o mixto. El inicio de los síntomas comienza habitualmente en la edad adulta temprana y rara vez se diagnostica en la infancia (antes de los 13 años). La prevalencia de la duración de la enfermedad es incierta (debido a estudios que utilizan criterios de diagnóstico variables), aunque en general se aceptó que era de menos de 1 por ciento, y posiblemente estaba en el intervalo de 0,5 a 0,8 por ciento. El diagnóstico se basa en las experiencias de la percepción subjetiva del paciente y el comportamiento observado. En la actualidad no existe una prueba de laboratorio para el trastorno esquizoafectivo. Como grupo, las personas con trastorno esquizoafectivo tienen un pronóstico más favorable que las personas con esquizofrenia, pero un peor pronóstico que aquellos con trastornos del estado de ánimo.

Se cree que el trastorno afecta principalmente a la cognición y la emoción, pero habitualmente también contribuye a problemas continuos de comportamiento y motivación. Las personas con trastorno esquizoafectivo son propensas a tener afecciones adicionales (co-morbilidad), incluidos los trastornos de ansiedad y el abuso de sustancias. Los problemas sociales tales como el desempleo a largo plazo, la pobreza y la falta de vivienda son comunes. Además de ello, la esperanza media de vida de las personas con el trastorno es más corta que aquellos sin el trastorno, debido a problemas de salud física y a una tasa de suicidios más alta.

Déficit Cognitivo

El tratamiento utilizando un compuesto o una composición descrito en esta memoria puede mejorar un déficit cognitivo asociado con un trastorno relacionado con la cognición. El déficit cognitivo es una expresión inclusiva para describir cualquier característica que actúa como una barrera para el rendimiento cognitivo. La expresión puede describir los déficits en el rendimiento intelectual global tal como retraso mental, puede describir déficits específicos en las capacidades cognitivas (problemas de aprendizaje, dislexia), o puede describir el deterioro cognitivo/de memoria inducido por fármacos, tal como el que se observa con el alcohol y las benzodiazepinas. Los déficits cognitivos pueden ser congénitos o provocados por factores del entorno tales como lesiones cerebrales, trastornos neurológicos o enfermedades mentales.

Trastornos relacionados con la cognición a modo de ejemplo (p. ej., la disfunción cognitiva) incluyen, sin limitación, deterioro cognitivo leve (MCI), demencia, delirio, trastorno amnésico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; trastornos de la memoria, incluyendo déficits de memoria asociados con la depresión, demencia senil, demencia de la enfermedad de Alzheimer; déficit cognitivo o disfunción cognitiva asociada con enfermedades neurológicas incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Huntington (HD), la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos tales como paranoia y enfermedad maniaco-depresiva; disfunción cognitiva en la esquizofrenia; trastornos de la atención y el aprendizaje tales como trastornos de déficit de atención (p. ej., el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)) y la dislexia; disfunción cognitiva asociada con trastornos del desarrollo tales como el síndrome de Down y el síndrome del cromosoma X frágil; pérdida de la función ejecutiva; pérdida de información aprendida; demencia vascular; esquizofrenia; deterioro cognitivo; un trastorno neurodegenerativo; y otras demencias, por ejemplo demencia debida a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debida a múltiples etiologías. Trastornos relacionados con la cognición también incluyen, sin limitación, la disfunción cognitiva asociada con MCI y demencias tales como cuerpos de Lewy, vascular, y demencias post-apoplejía. La disfunción cognitiva asociada con procedimientos quirúrgicos, lesión cerebral traumática o apoplejía también puede ser tratada de acuerdo con las realizaciones descritas en esta memoria.

Depresión Mayor

La depresión mayor (también conocida como depresión clínica, trastorno depresivo mayor, depresión unipolar o trastorno unipolar) es un trastorno mental que se caracteriza por un estado de ánimo generalizado bajo, una baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente placenteras. Tipos de trastorno depresivo mayor incluyen, por ejemplo, depresión atípica, depresión melancólica, depresión psicótica, depresión catatónica, depresión posparto y trastorno afectivo estacional.

Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar, también conocido como trastorno maniaco depresivo, psicosis maniaca depresiva, depresión maniaca o trastorno afectivo bipolar, es un diagnóstico psiquiátrico que describe una categoría de trastornos del estado de ánimo definidos por la presencia de uno o más episodios de estado de ánimo anormalmente elevado, a los que se alude clínicamente como manía o, si son más leves, hipomanía. Los individuos que experimentan episodios maníacos experimentan también comúnmente episodios depresivos o síntomas o episodios mixtos en los que las características tanto de la manía como de la depresión están presentes al mismo tiempo. Estos episodios están habitualmente separados por períodos de estado de ánimo "normal", pero en algunos individuos la depresión y la manía pueden alternar rápidamente, lo que se conoce como ciclo rápido. Episodios maníacos extremos a veces pueden conducir a síntomas psicóticos tales como delirios y alucinaciones. El trastorno se ha subdividido en bipolar I, bipolar II, ciclotimia, y otros tipos, en base a la naturaleza y la gravedad de los episodios del estado de ánimo experimentado; el intervalo se describe a menudo como el espectro bipolar.

Trastornos de Ansiedad

El trastorno de ansiedad es una expresión general que abarca varias formas diferentes de miedo y ansiedad anormal y patológica. Criterios diagnósticos psiquiátricos actuales reconocen una amplia diversidad de trastornos de ansiedad. Estudios recientes han encontrado que hasta un 18% de los americanos puede verse afectado por uno o más de ellos.

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico común caracterizado por una ansiedad de larga duración que no se centró en objeto o situación alguno. Los que padecen ansiedad generalizada experimentan un miedo persistente inespecífico y la preocupación y el llegar a estar demasiado preocupado con los asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más común que afecta a los adultos de mayor edad.

En el trastorno de pánico, una persona sufre ataques breves de intenso terror y aprehensión, a menudo marcada por temblores, agitación, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, que se definen por la APA como el miedo o incomodidad que surge bruscamente y tiene picos en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y pueden ser desencadenados por el estrés, el miedo o incluso el ejercicio; aunque la causa específica no es siempre evidente. Además de los ataques de pánico inesperados recurrentes, un diagnóstico de

trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: o bien se preocupan sobre las implicaciones potenciales de los ataques, el miedo persistente de ataques futuros o cambios significativos en el comportamiento relacionados con los ataques. Por consiguiente, los que padecen el trastorno de pánico experimentan síntomas incluso fuera de los episodios de pánico específicos. A menudo, los cambios normales en los latidos del corazón son percibidos por una persona que sufre de pánico, lo que lleva a pensar que algo está mal con su corazón o que están a punto de tener otro ataque de pánico. En algunos casos, una conciencia elevada (hipervigilancia) del funcionamiento del cuerpo se produce durante los ataques de pánico, en donde cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad que amenaza la vida (es decir, hipocondría extrema).

- 5
- 10 El trastorno obsesivo compulsivo es un tipo de trastorno de ansiedad que se caracteriza principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes persistentes e intrusivos angustiantes) y compulsiones (insta a realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento OCD puede ser comparado con supersticiones en cuanto implica una creencia en una relación causal en donde, en realidad, no existe. A menudo, el proceso es totalmente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un cierto patrón se puede emplear para aliviar la
- 15 obsesión de un daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es totalmente inexplicable, sólo tiene una necesidad de completar un ritual provocado por el nerviosismo. En una minoría de casos, los enfermos de OCD pueden sólo experimentar obsesiones, compulsiones sin manifestos; un número mucho menor de los pacientes experimentan sólo compulsiones.

- 20 La categoría simple más grande de los trastornos de ansiedad es la de Fobia, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad son desencadenados por un estímulo o situación específico. Los pacientes anticipan típicamente consecuencias terribles de toparse con el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa, desde un animal a una ubicación en un fluido corporal.

- 25 El trastorno post-traumático de estrés o PTSD es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés post-traumático puede ser el resultado de una situación extrema tal como combate, violación, situaciones de rehenes, o incluso accidente grave. También puede ser el resultado de la exposición a largo plazo (crónica) a un factor de estrés grave, por ejemplo los soldados que sobreviven a las batallas individuales, pero que no pueden hacer frente a un combate continuo. Síntomas comunes incluyen escenas retrospectivas, comportamientos de evitación y la depresión.

Terapias de Combinación

- 30 En algunas realizaciones, el sujeto está siendo tratado con un agente terapéutico adicional. Tales agentes adicionales incluyen los antipsicóticos atípicos tales como aripiprazol, clozapina, ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, asenapina, iloperidona, melperona, paliperidona, perospirona, sertindol y sulpirida; y los antipsicóticos típicos tales como haloperidol, molindona, loxapina, tioridazina, molindona, tiotixeno, pimozida, flufenazina, trifluoperazina, mesoridazina, clorprotixeno, clorpromazina, perfenazina, triflupromazina y zuclopentixol.

Resultados clínicos

- 40 En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto o una composición, descrito en esta memoria, por ejemplo utilizando un método descrito en esta memoria, puede mejorar uno o más resultados clínicos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto o una composición descrito en esta memoria puede mejorar la función cognitiva. Elementos de la función cognitiva incluyen la memoria, orientación, atención, razonamiento, lenguaje y praxis.

- 45 En algunas realizaciones, los resultados clínicos pueden ser evaluados utilizando métodos conocidos. Uno de estos métodos es la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), un inventario de múltiples artículos de la psicopatología general, que se utiliza tradicionalmente para evaluar los efectos del tratamiento con fármacos en la esquizofrenia. El grupo de psicosis BPRS (desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, desconfianza, y el contenido del pensamiento inusual) se considera un subconjunto particularmente útil para la evaluación de pacientes esquizofrénicos activamente psicóticos.

En algunas realizaciones, los resultados clínicos pueden ser evaluados utilizando la escala de calificación Impresión Global Clínica de 7 puntos (CGI), una medida comúnmente utilizada de gravedad de los síntomas, respuesta al

tratamiento y la eficacia de los tratamientos. La CGI refleja la impresión de un observador experto, totalmente familiarizado con las manifestaciones de la esquizofrenia, sobre el estado clínico general del paciente.

5 En algunas realizaciones, los resultados clínicos pueden ser evaluados utilizando la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de 30 puntos (PANSS). El nombre se refiere a los dos tipos de síntomas de la esquizofrenia, tal como se define por la Asociación Americana de Psiquiatría: síntomas positivos, que se refieren a un exceso o distorsión de las funciones normales (p. ej., alucinaciones y delirios) y síntomas negativos, que representan una disminución o pérdida de las funciones normales.

10 En algunas realizaciones, los resultados clínicos pueden ser evaluados utilizando la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS). SANS evalúa cinco complejos de síntomas para obtener puntuaciones clínicas de los síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia. Estos son: embotamiento afectivo; alogia (pensamiento empobrecido); abulia/apatía; anhedonia/asocialidad; y trastornos de la atención. Las evaluaciones se llevaron a cabo en una escala de seis puntos.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que pretenden ilustrar, pero no limitar el alcance de la invención.

15 EJEMPLOS

Abreviaturas:

DCM: diclorometano
 EA, EtOAc o AcOEt: acetato de etilo
 PE: éter de petróleo
 20 DIPEA: diisopropiletilamina
 TEA: trietilamina
 t.a.: temperatura ambiente
 SOCl₂: cloruro de tionilo
 POCl₃: oxiclورو de fósforo
 25 THF: tetrahidrofurano
 NaOAc: acetato de sodio
 MeOH: metanol
 i-AmOH: alcohol isoamílico
 NaH: hidruro de sodio
 30 NaBH₃CN: cianoborohidruro de sodio
 n-BuLi: *n*-butil litio
 LHMDs: bis(trimetilsilil)amida de litio
 LDA: diisopropilamida de litio
 i-PrOH: alcohol isopropílico
 35 Na₂SO₄: sulfato de sodio
 Mg₂SO₄: sulfato de magnesio
 MeCN: acetonitrilo
 NaOH: hidróxido de sodio
 EtOH: etanol
 40 CuI: yoduro de cobre(I)
 Pd(PPh₃)₂Cl₂: trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
 MsCl: cloruro de metanosulfonilo
 BINAM: [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diamina
 Xphos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo
 45 Sphos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
 DavePhos: 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
 Cs₂CO₃: carbonato de cesio
 K₂CO₃: carbonato de potasio
 Mwave o μW o mW: microondas
 50 *t*-BuOH: *terc*-butanol
 K₃PO₄: fosfato de potasio
 Pd(Aphos)₂Cl₂: Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloro paladio(II)
 Pd(PPh₃)₄: tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)

- Pd(dppf)₂Cl₂: dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
 PdOAc: acetato de paladio(II)
 Pd₂dba₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
 Pd-118: dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II)
 5 Xantphos: 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno
 BINAP: (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
 EDCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 HOBt: hidroxibenzotriazol
 NH₄OH: hidróxido de amonio
 10 H₂O: agua
 Pd/C: paladio sobre carbono
 DMF: *N,N*-dimetilformamida
 KOCN: cianato de potasio
 WSC-HCl o WSCDI: hidrocloreuro de carbodiimida soluble en agua
 15 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio
 HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio
 Py-Brop: hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio
 BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
 DBU: diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undeceno
 20 DMSO: dimetilsulfóxido
 LCMS: espectrometría de masas de cromatografía líquida
 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
 DMA: *N,N*-dimetilacetamida
 h: hora
 25 TLC: cromatografía en capa fina
 TFA: ácido trifluoroacético
 Et₃N: trietilamina
 DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
 O.N: durante la noche
 30 TBSO: terc-butildimetilsililoxi
 DME: dimetiléter
 NMP: 1-metil-2-pirrolidinona
 PS-BEMP: 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina soportada sobre poliestireno
 PBr₃: tribromuro de fósforo
 35 NaOtBu: terc-butóxido sódico
 KI: yoduro de potasio
 PPh₃: trifenilfosfina
 NMM: *N*-metilmorfolina
 HCHO: formaldehído
 40 PG: grupo protector
 ISCO: sistemas de purificación de Teledyne ISCO
 BINAM: 1,1'-binaftilo-2,2'-diamina.

Experimental General:

- Todos los compuestos diana ejemplificadas están completamente analizados y caracterizados (TLC, LCMS, ¹H-NMR) antes de su presentación para la evaluación biológica. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en placas de sílice 254F nativas. La visualización se consiguió con luz ultravioleta o ácido fosfomolibdico. Los espectros de ¹H-NMR se registraron en múltiples espectrómetros de NMR, ya sea a 400 MHz en un Espectrómetro digital Avance III 400 Ultra-shield plus TM o a 300 MHz utilizando un Espectrómetro Varian Mercury 300Plus, designado por 400 MHz o 300 MHz, respectivamente. Los espectros de ¹H-NMR también se registraron en un Espectrómetro Bruker Spectrospin 300 MHz a 300,13 MHz en DMSO-d₆ con TMS como patrón interno y se designarán como Bruker 300 Hz. Las asignaciones de NMR se basan en una combinación de los espectros ¹H, ¹³C, ¹HCOSY, HMBC y HMQC. Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Cloruro de metileno anhidro, tetrahidrofurano y dimetilformamida se obtuvieron por destilación, y otros materiales son de calidad reactiva.

Métodos LC-MS se enumeran aquí:

ES 2 598 577 T3

Método A: Fase móvil: A = TFA al 0,1%/H₂O, B = TFA al 0,01%/MeCN; Gradiente: B = 5% -95% en 1,5 min; Caudal: 2,0 mL/min; Columna: sunfire C-18, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm;

Método B: Fase móvil: A = NH₄HCO₃ 10 mM/H₂O, B = MeCN; Gradiente: B = 5% -95% en 1,5 min; Caudal: 2,0 mL/min; Columna: Xbridge C-18, 50 x 4,6 mm, 3,5 µm;

5 **Método C:** Fase móvil: A = formiato de amonio 10 mM de/H₂O/MeCN al 4,9%, B = MeCN; Gradiente: B = 5% -100% en 2,0 min; Caudal: 2,5 mL/min; Columna: Atlantis T3 3µm 4,6x30mm

Método D: Fase móvil: A = ácido fórmico al 0,1%/H₂O/MeCN al 4,9%, B = MeCN; Gradiente: B = 5% -100% en 2,0 min; Caudal: 2,5 mL/min; Columna: Atlantis T3 3µm 4,6x30mm

10 **Método E:** Fase móvil: A = TFA al 0,05%/H₂O, B = TFA al 0,05%/MeCN; Gradiente: B = 5% -100% en 3,0 min; Caudal: 0,8 mL/min; Columna: CAPCELL PAK C18 (Shiseido, UG120, 3 mM, 2,0 mm DI x 50 mm).

Condiciones Representativas de PREP-HPLC se enumeran aquí:

HPLC PREP Condición A (Fase Móvil Básica):

15 Instrumento: Gilson 281
Fase móvil: A = NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, B = MeCN
Caudal: 40,0 mL/min
Columna: AGT Venusil XBP C₁₈, 10,0 µm, 30 mm x 100 mm

HPLC PREP Condición B (Fase Móvil Básica):

20 Instrumento: Gilson 281
Fase móvil: A = NH₃-H₂O, 10 mmol/L, B = MeCN
Caudal: 40,0 mL/min
Columna: Waters X-Bridge, 5,0 µm, 30 mm x 150 mm

HPLC PREP Condición C (Fase Móvil Básica):

25 Instrumento: Gilson 281
Fase móvil: A = NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, B = MeCN
Caudal: 30,0 mL/min
Columna: Shimadzu PRC-ODS, 10,0 µm, 20 mm x 250 mm
Gradiente: B = xx% - yy%: 0,0 a 8,0 min
yy% - 95% 8,0-8,2 min
95% -95% 8,2-11,0 min

30 La siguiente tabla muestra la relación del valor representativo (xx% - yy%) de gradiente y tiempo de retención en LC-MS del compuesto correspondiente.

25% - 30% 0,5-1,0 min
30% - 50% 1,0-1,5 min
50% - 70% 1,5-1,75 min
70% -90% 1,7-2,0 min

35

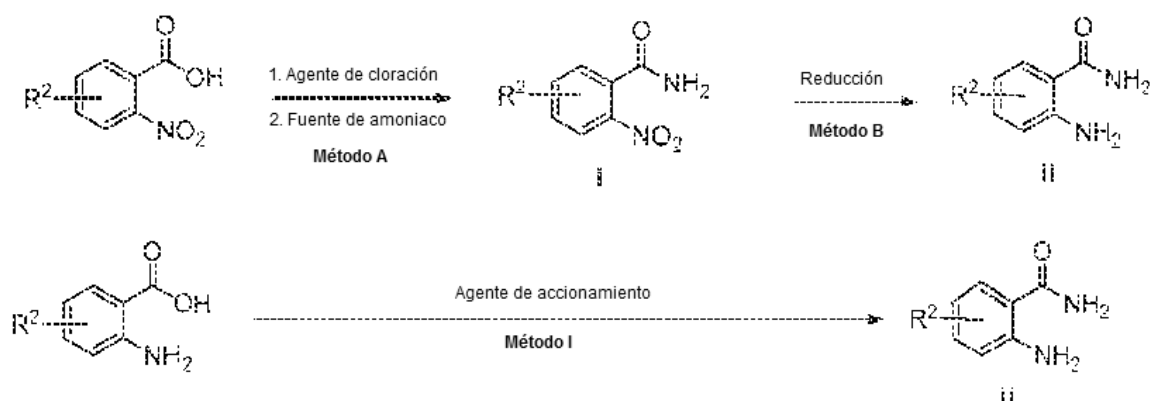
HPLC PREP Condición D:

Instrumento: bomba Waters 600. Waters 2996, Detector de la Matriz de Fotodiodos, Waters Micromass ZQ, Manipulador Líquido Gilson 215

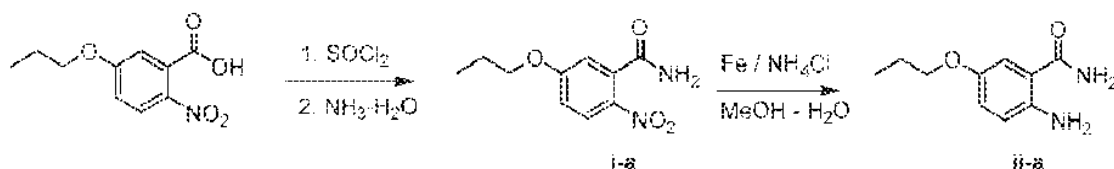
40 Fase móvil: A = TFA al 0,05%/H₂O, B = MeCN
Caudal: 36,0 mL/min
Columna: Shiseido CAPCELL PAK C18, UG120, 5 µm, 20 mm DI x 50 mm

Gradiente: B = 5% -100%: 0,0 a 4,0 min

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general II



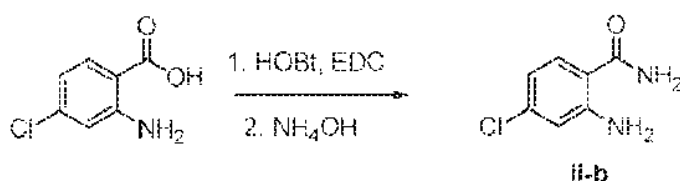
5 Esquema 2: Síntesis representativa de compuestos de fórmula II (véase el Esquema 1)



Método A: 2-nitro-5-propoxi-benzamida (i-a) Una mezcla de ácido 2-nitro-5-propoxibenzoico (1,97 g, 8,75 mmol) y DMF (0,1 mL) en SOCl₂ (20 mL) se agitó a 65°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. se separó SOCl₂ a vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL), que se añadió gota a gota a NH₃-H₂O (28%). Después de 1 h, se recogió el precipitado y se secó a vacío para dar 1,68 g de i-a en forma de un sólido amarillo (85,2%). LCMS m/z = 208,1 (M-16), 225,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,88 min).

Método B: 2-amino-5-propoxi-benzamida (ii-a) A una mezcla de 2-nitro-5-propoxi-benzamida (1,20 g, 5,36 mmol) en MeOH-H₂O (v/v, 3:1, 60 mL) se añadió NH₄Cl (2,84 g, 53,6 mmol) y Fe (2,99 g, 53,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el hierro se separó por filtración. El filtrado se concentró a 15 mL y el precipitado formado se recogió y se secó a vacío para dar 1,02 g de ii-a en forma de un sólido amarillo pálido (98%). LCMS m/z = 178,1 (M-16), 195,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,46 min).

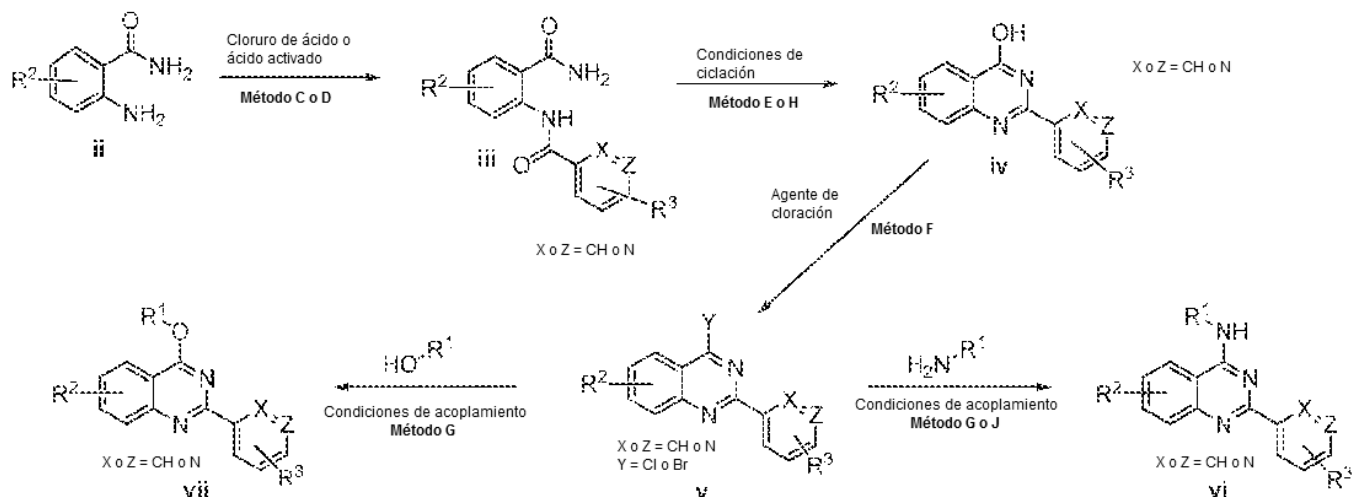
20 Esquema 3: Síntesis representativas de compuestos de fórmula II por el Método I (véase el Esquema 1)



Método I: 2-amino-4-clorobenzamida (ii-b) A una mezcla de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (3,42 g, 20 mmol) en DMF (45 mL) se añadió HOBT (2,70 g, 20 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió cloruro de hidrógeno EDC (3,82 g, 20 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NH₄OH (28%, 5 mL) a 0°C con agitación vigorosa. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota, con agitación, a agua (200 mL) y luego se formó un precipitado. El precipitado se recogió y se secó a vacío para dar 2,98 g de ii-b en forma de un sólido gris (rendimiento 87,6%). LCMS m / z = 171,0 (M + 1), 173,0 (M + 3) (Método B) (tiempo de retención = 1,39 min). ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,50-5,82 (m, 4H).

Esquema 4: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general vi y vii



5 Método F para Condiciones de Cloración

F1: POCl₃/ N,N-dimetilbencenoamina

F2: SOCl₂/DMF/80°C

F3: SOCl₂ (4-8 equiv)/DMF/DCM/t.a.-40°C

F4: Dicloruro fenilfosfínico/80-120°C

10 **F5:** POCl₃/Δ

F6: POCl₃/tolueno/100°C

F7: PBr₃/CH₂Cl₂/DMF/60°C

Método G para Condiciones de Acoplamiento

G1: *i*-PrOH/85-100°C

15 **G2:** THF/reflujo

G3: *i*-AmOH/100-130°C

G4: MeOH/microondas/150°C

G5: *i*-AmOH/microondas/150°C

G6: THF/Et₃N/reflujo

20 **G7:** THF-H₂O/NaOAc/t.a.-60°C

G8: NaH/THF

G9: *n*-BuLi/THF

G10: LHMDs/THF

G11: LDA/THF

25 **G12:** K₂CO₃/DMF/60°C

G13: Cs₂CO₃/DMA/80°C

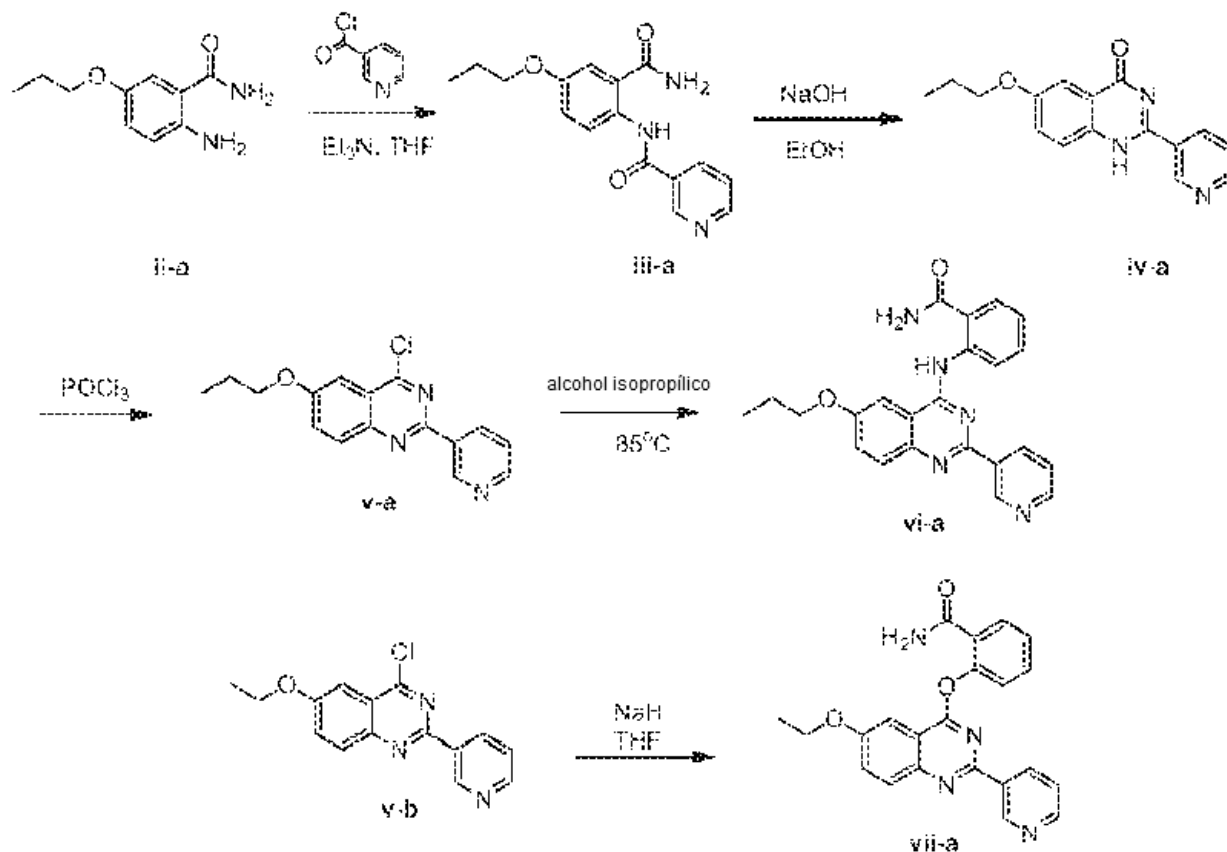
G14: NaOtBu/DMF/Microondas/100°C

Método J para Condiciones de Acoplamiento

J1: Pd(PPh₃)₄/*t*-BuOK/dioxano

30 **J2:** Pd₂(dba)₃/Xantphos/Cs₂CO₃/dioxano

Esquema 5: Síntesis representativa de compuestos de fórmula vi y vii (véase el Esquema 4)



Método C: N-(2-carbamoyl-4-propoxy-fenil) nicotinamida (iii-a) A una disolución de 2-amino-5-propoxi-benzamida (760 mg, 3,91 mmol) en THF (15 mL) y se Et_3N (1 mL) se añadió gota a gota cloruro de nicotinoilo (607 mg, 4,30 mmol) en THF anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles. El residuo se lavó con H_2O (10 mL). El pH se ajustó a aproximadamente 5 mediante la adición de HCl diluido (2 N en agua). Se recogió el sólido resultante y se secó *a vacío* para dar 1,00 g de iii-a en forma de un sólido amarillo pálido (89,0%). LCMS $m/z = 300,1$ ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,60 min).

Método D: 2-benzamido-5-metoxi-3-metilbenzamida (iii-b) Un matraz de 50 mL de fondo redondo se cargó con ácido nicotínico (41 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq), 2-amino-5-metoxi-3 metilbenzamida (60 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq.) y HBTU (190 mg, 0,50 mmol, 1,5 eq), que se suspendió en 4 mL de DMF. Se añadió DIPEA (86 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq.) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se añadió gota a gota con agitación a agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se evaporó y se obtuvieron 55 mg del sólido de color naranja (rendimiento 58,5%). LCMS $m/z = 286,1$ ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,24 min).

Método E: 6-propoxi-2-piridin-3-il-1H-quinazolin-4-ona (iv-a) Una mezcla de N-(2-carbamoyl-4-propoxi-fenil)nicotinamida (980 mg, 3,27 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con NaOH (654 mg, 16,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles *a vacío*. El residuo se repartió entre H_2O (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 7 por adición lenta de ácido cítrico ac., y después se formó un precipitado. El precipitado se recogió y se secó para dar 1,00 g de iv-A en forma de un sólido gris (rendimiento cuantitativo). LCMS $m/z = 282,1$ ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,60 min).

Método F1: 4-cloro-6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolina (v-a)

(Este método es representativo del método F1, F2, F3 y F4. Estos tres métodos se pueden implementar de una manera similar, excepto por la sustitución del reactivo de cloración apropiado, el disolvente y la temperatura) A una mezcla de 6-propoxi-2-piridin-3-il-1H-quinazolin-4-ona (1,00 g, 3,56 mmol) en POCl₃ (10 mL) se añadió *N,N*-dimetilanilina (0,1 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, POCl₃ se separó a vacío y el residuo se añadió a hielo-agua lentamente. El pH se ajustó a alrededor de 7 por adición lenta de NaHCO₃ (sat.) a 0°C. Se recogió el sólido resultante y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 4:1 a 1:1) para dar 580 mg de v-a en forma de un sólido amarillo pálido (54,7%).

Método F5: 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il) quinazolina (v-c) En un tubo sellado, oxiclورو de fósforo (11 ml, 120 mmol) se añadió a 6-metoxi-2-(piridin 3-il) quinazolin-4(3H)-ona (2,70 g, 10,66 mmol). La mezcla se sometió a reflujo a 120°C durante 12 h. Después de enfriar, el oxiclورو de fósforo restante se separó a vacío para dejar un sólido de color tostado. Este residuo se añadió a una mezcla de hielo-agua (100 mL) con enfriamiento y se dejó agitar. El pH de la suspensión se ajustó a aproximadamente pH 9 mediante la adición gota a gota de hidróxido de amonio al 28%, y la agitación se continuó durante 30 min. El sólido resultante se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color tostado (2,55 g, 9,39 mmol, 88%). LC-MS m/z = 272,0 (M + 1) (tiempo de retención = 2,05) ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,81-8,64 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Método F6: 6-bromo-4-cloro-8-fluoro-2-(piridin-3-il)quinazolina (v-d) A una suspensión de 6-bromo-8-fluoro-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (6,16 g, 0,0192 mol) en tolueno (60 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (5,30 ml, 0,0579 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo bajo condiciones de refrigeración. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (6,5 g, cuantitativo). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,37 (dd, J = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H).

Método F7: 4-bromo-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (v-e) A un tubo sellado que contenía 6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (1,30 g, 5,13 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió tribromuro de fósforo 1 M en diclorometano (10,3 mL, 10,3 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar, el exceso de diclorometano se evaporó dejando un residuo de color tostado. Este sólido se añadió a una mezcla de hielo-agua (100 mL) con enfriamiento y se dejó agitar. El pH de la suspensión se ajustó a aproximadamente pH 9 mediante la adición gota a gota de hidróxido de amonio al 28%, y la agitación se continuó durante 30 min. El sólido resultante se filtró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color tostado (1,49 g, 4,71 mmol, 92%). LC-MS m/z = 318,3 (tiempo de retención = 2,19) (M + 2).

Método G1: 2-(6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolin-4-ilamino)-benzamida (vi-a)

(Este método es representativo de los métodos G1, G2 y G3. Estos tres métodos se pueden implementar de una manera similar, excepto por la sustitución del disolvente y la temperatura apropiados) Una mezcla de 4-cloro-6-propoxi-2-(piridin 3-il)quinazolina (90 mg, 0,3 mmol) y 2-aminobenzamida (52 mg, 0,4 mmol) en i-PrOH (5 mL) se agitó a 85°C durante 18 h. Se recogió el precipitado amarillo y se lavó con i-PrOH (10 mL). El sólido se suspendió en agua (10 mL) y se añadió NH₃-H₂O (1 mL). Después de la filtración, el sólido se secó a vacío para dar 31,0 mg de vi-a en forma de un sólido blanco (30,8%). LCMS m/z = 400,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,96 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Método G8: 2-(6-etoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-iloxi)benzamida (vii-a)

(El método G8 es representativo del método G6, G7, G9, G10 y G11. Estos seis métodos se pueden implementar de una manera similar, excepto por la sustitución de la base, disolvente y temperatura apropiados) A un vial de reacción de 2,5 dram se añadió primero hidruro de sodio al 60% (0,028 g, 0,700 mmol) y salicilamida (0,072 g, 0,525 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió 4-cloro-6-etoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (0,100 g, 0,350 mmol) a la mezcla, y se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente durante la noche. El análisis LC-MS de la mezcla bruta mostró aproximadamente 85% de producto formado y 10% de material de partida remanente. Se añadió agua (30 mL) a la mezcla, y el producto se extrajo con cloroformo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se

filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante ISCO (gradiente de gel de sílice, 97,5:2,5 CH₂Cl₂/MeOH; 12 g de columna) para proporcionar 13,9 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco (10,3%) LCMS m/z = 387 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,05 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,47 (s, 2H), 9,39 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,69-7,55 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Método G13: 4-(4-clorofenil)-N-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)tiazol-2-amina (vi-c) (El método G13 también es representativo del método G12).

Este método puede ser implementado de una manera similar, excepto por la sustitución de la base, el disolvente y la temperatura apropiados). A una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (645,2 mg, 2,375 mmol) y 2-amino-4-(4-clorofenil)tiazol (1050 mg, 4,98 mmol) en DMA (40 mL) se añadió Cs₂CO₃ (2,430 mg, 7,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 9,5 h. Se añadió agua y se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con H₂O. La recristalización en acetona/DMF/metanol dio 383,6 mg del producto con un rendimiento del 36% en forma de un sólido amarillo, > 98% de pureza por ¹H NMR). ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 9,78 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 4,74, 1,60 Hz, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,06 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H).

Método G14: 4-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida, 2HCl (vi-d): (El método G14 también es representativo de los métodos G4 y G5. Este método puede ser implementado de una manera similar, excepto por la sustitución del disolvente y el ajuste de la temperatura apropiados)

A un vial de microondas que contiene 4-bromo-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (150,0 mg, 0,47 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 4-amino-1H-pirazol-5-carboxamida (66,0 mg, 0,52 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 minutos mediante irradiación de microondas. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 mL). El material bruto se purificó a través de ISCO (gradiente de sílice, 12 g de columna, 93% de CH₂Cl₂ - 7% de MeOH - NH₄OH al 0,1%), dando el producto en forma de un sólido amarillo. A continuación, la base libre se convirtió en la sal de HCl para proporcionar el producto final en forma de un sólido naranja (59,8 mg, 0,14 mmol, 22%). LC-MS m/z = 362,4 (M + 1) (tiempo de retención = 1,57) ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,28 (s, 1H), 9,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

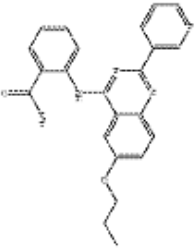
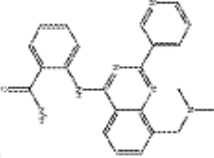
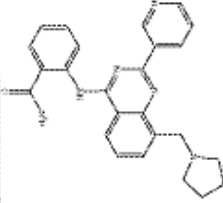
Método J1: 1-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H) ona (vi-b) A un matraz de 50 mL de dos bocas de fondo redondo, equipado con un condensador de reflujo, se añadió una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (50 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) y 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (27 mg, 0,21 mmol, 1,1 eq.) en 5 mL de 1,4-dioxano seco. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (10,6 mg, 0,009 mmol, 0,05 eq) y *t*-BuOK (41 mg, 0,36 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 100°C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. Después de enfriar, se añadieron 20 mL de metanol. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo de 1:4 a 1:2) para dar el producto bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para proporcionar 4,8 mg de vi-e en forma de un sólido amarillo pálido (7%). MS m/z = 370,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,680 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,51 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

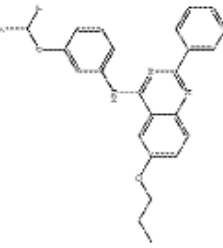
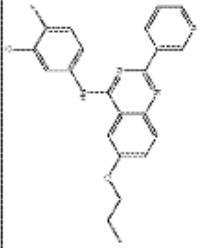
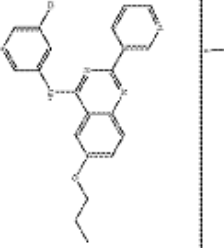
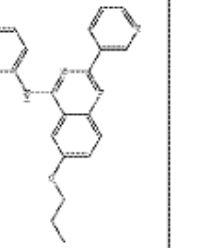
Método J2: Dihidrocloruro de 6-metoxi-N-(piridin-2-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-e) A una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (600 mg, 2,208 mmol) en dioxano (40 mL) bajo N₂, se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (103,1 mg, 0,113 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (132,2 mg, 0,228 mmol) y carbonato de cesio (1,1289 g, 3,46 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió 2-aminopiridina (229 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h 30 min. Se añadió agua y luego se formó un precipitado. El sólido se recogió y se lavó con agua. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂. La purificación se llevó a cabo utilizando gel de NH-sílice para dar la base libre (649,3 mg). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la disolución del compuesto en CH₂Cl₂/MeOH y se añadieron 1,5 mL de HCl 4N en acetato de etilo y luego se formó un precipitado. El sólido se recogió y se secó a vacío (a 40 grados y a 60 grados durante aprox. 3 h) y luego se lavó con metanol. El sólido resultante se secó a vacío a 60 grados para dar 682 mg del producto deseado en forma de la sal de HCl con un rendimiento de 77% en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,14 (s ancho, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 7,96 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 5,24 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,72 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 8,28

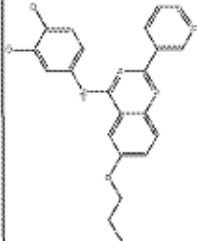
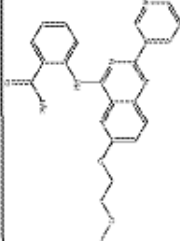
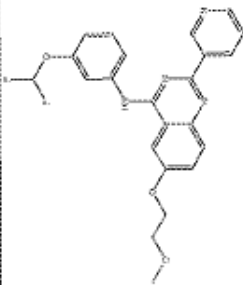
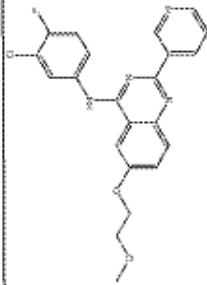
(s ancho, 1H), 8,09 (t ancho, J = 7,16 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,80, 2,48 Hz, 1H), 7,34 (t ancho, J = 6,52 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H). No se observó la 1H de 2HCl.

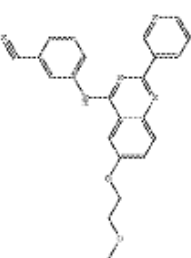
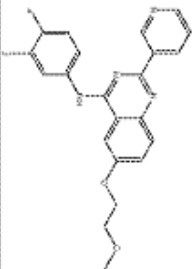
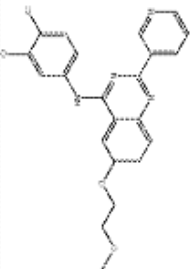
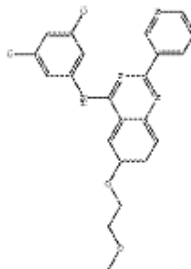
- Método J3: Hidrocloruro de N-(bifenil-4-il)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-f)** A una suspensión de N-(4-bromofenil)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (548,7 mg, 1,347 mmol) y ácido fenilborónico (270 mg, 2,21 mmol) en dioxano/H₂O (2/1) (30 mL) bajo N₂ se añadió Na₂CO₃ (485 mg, 4,58 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg, 0,067 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Se añadió agua y luego se formó un precipitado. El sólido se disolvió en metanol/acetona a 60°C. La disolución se filtró a través de Celite para separar cualquier paladio extra. El filtrado se concentró para dar 493,4 mg de un residuo sólido. El sólido se añadió a CH₂Cl₂ seguido de la adición de HCl 4 N en acetato de etilo (0,4 mL) a temperatura ambiente para formar la sal de HCl. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se secó *a vacío* para dar 435,2 mg y un rendimiento de 73% en forma de la sal de HCl. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,24 (ancho, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,68 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 9,08 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,68 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 9,08, 2,44 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,01 (s, 3H). No se observó la 1H de HCl.
- 15 Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en los **Esquemas 1 y 5** (preparados de acuerdo con el método de los **procedimientos A – J** tal como se designa).

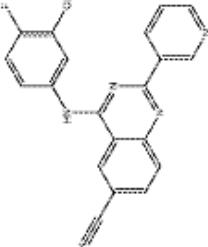
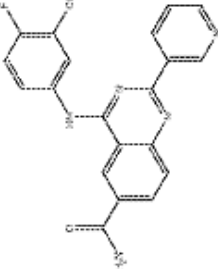
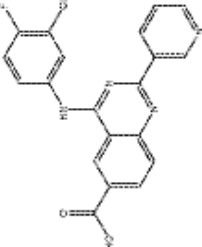
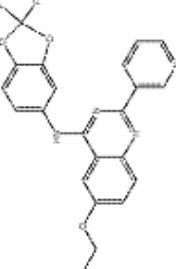
Tabla 1

Número	Producto	Tipo de Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1			399.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 – 8.74 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	400.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
2		HCl	398.46	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.20 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 2H), 8.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.99 (m, 5H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 3.2 Hz, 6H).	DMSO	399.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
3		HCl	424.50	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.07 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (ddd, J = 8.0, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.69 (m, 3H), 7.67 – 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.61 (brs, 4H), 1.70 (brs, 4H).	DMSO	425.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

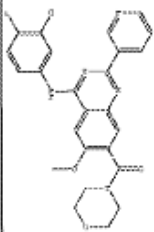
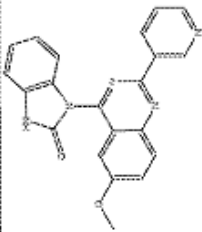
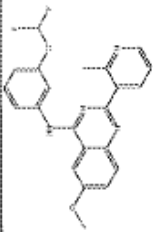
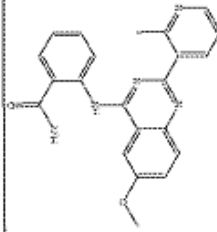
4			422.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.87 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.58 (m, 3H), 7.30 (t, J = 34.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	423.1 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
5		HCl	408.86	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.86 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	DMSO	409.1, 411.1 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
6			425.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.68 – 8.71 (m, 2H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.84 (dd, J = 10.4 Hz, 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	DMSO	425.0, 427.0 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
7			392.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 – 8.81 (m, 2H), 8.09 (ddd, J = 10.0, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.74 (m, 2H), 7.54 – 7.61 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	393.1 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

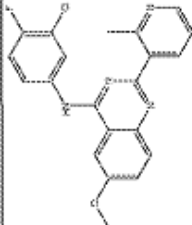
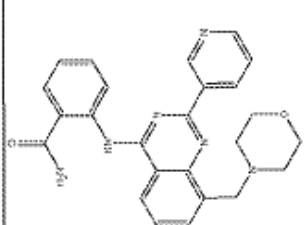
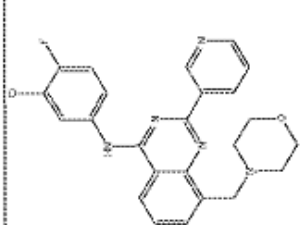
8			425.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 – 8.80 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 – 8.00 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	DMSO	425.0, 427.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
9			415.44	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.03 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 – 8.74 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.96 – 8.06 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 3H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H).	DMSO	416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
10			438.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.66 – 8.68 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.60 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	439.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
11		HCl	424.86	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H).	DMSO	425.1, 427.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

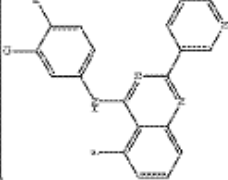
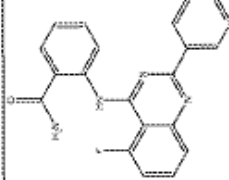
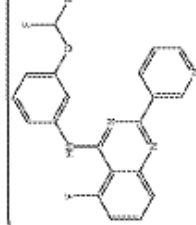
12			397.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 17.6, 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.73 (m, 4H), 4.34 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H).	DMSO	398.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
13			408.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.86 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 13.2, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2, 1H), 7.69 – 7.72 (m, 1H), 7.52 – 7.60 (m, 3H), 4.31 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.76 – 3.80 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	409.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
14			441.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.64 – 8.68 (m, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.08 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	441.0, 443.0 (M+1), 221.9 (M/2 +1)	Método A (1FA)	95	Método C, G1
15			441.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 – 8.70 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	441.1, 443.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

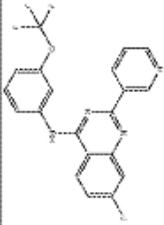
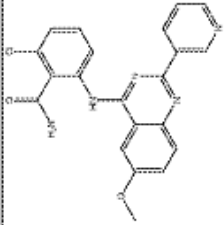
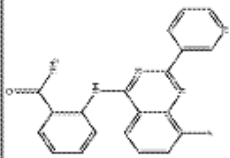
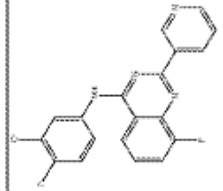
16		HCl	375.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 – 8.69 (m, 2H), 8.20 – 8.28 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.93 (m, 1H), 7.55 – 7.61 (m, 2H).	DMSO	376.0, 378.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
17			393.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.50 – 7.58 (m, 3H).	DMSO	394.1, 396.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
18		HCl	394.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.27 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.50 – 7.58 (m, 3H).	DMSO	395.0, 397.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
19			422.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.11 (brs, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 – 7.90 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.62 (m, 3H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	423.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

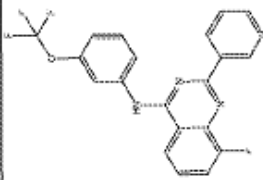
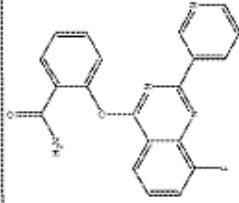
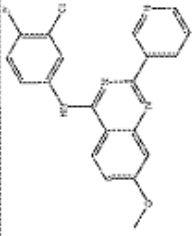
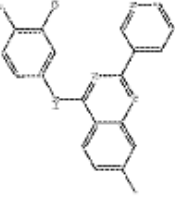
20		HCl	408.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.73 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.95 (m, 2H), 7.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	408.1, 411.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
21			399.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.94 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 – 8.66 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.06 – 7.91 (m, 2H), 7.76 – 7.58 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	400.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
22			440.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.84 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 – 8.60 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	440.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1
23			405.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.08 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 – 7.78 (m, 1H), 7.54 (td, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H).	DMSO	406.1, 408.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

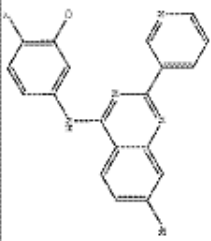
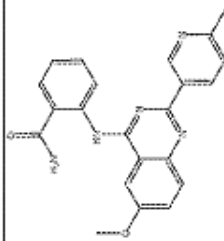
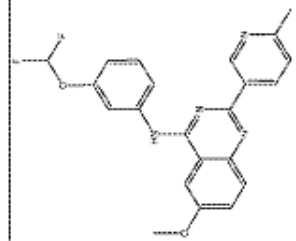
24			493.92	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.00 (s, 1H), 9.49 – 9.51 (m, 1H), 8.62 – 8.70 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.64 – 3.73 (m, 4H), 3.49 – 3.56 (m, 2H), 3.14 – 3.22 (m, 2H).	DMSO	494.1, 496.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
25		TFA	369.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.51 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.84 (m, 1H), 7.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	370.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, J1
26			408.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.87 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.8 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 3H), 7.24 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	409.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
27			385.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.09 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	386.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

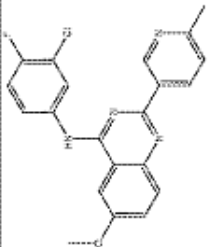
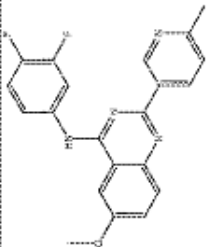
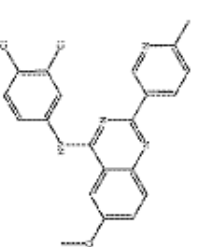
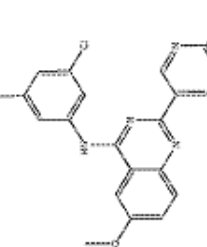
28			394.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 12.5, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).	DMSO	395.1, 397.1 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
29		HCl	440.5	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.19 (s, 1H), 11.12 – 10.93 (m, 1H), 9.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.93 – 8.89 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 11.8, 7.9 Hz, 2H), 8.02 – 7.73 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.37 (s, 4H).	DMSO	441.2 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
30		HCl	449.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.73 – 8.66 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 2H), 7.67 – 7.50 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.53 (s, 4H).	DMSO	450.1, 452.1 (M+)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

31			400.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.55 – 8.59 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 20.0, 10.0, 6.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	DMSO	401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
32		HCl	366.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.84 – 8.79 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 2H).	DMSO	369.1, 371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
33		HCl	359.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 – 7.76 (m, 5H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H).	DMSO	360.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
34			362.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 15.8, 9.7 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 19.0, 8.26 Hz, 2H), 7.56 – 7.12 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H).	DMSO	363.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

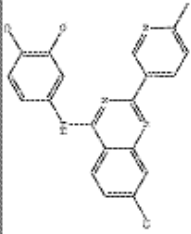
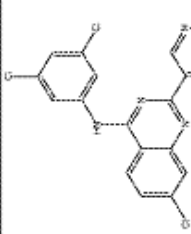
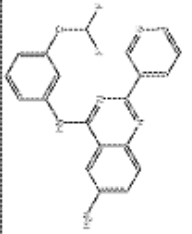
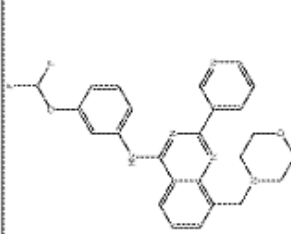
35		HCl	400.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	DMSO	401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
36		HCl	405.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.74 – 10.48 (m, 1H), 9.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.89 – 8.85 (m, 1H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.73 – 7.63 (m, 3H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	406.1, 408.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
37		HCl	359.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 4.13 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 3H), 7.86 – 7.70 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H).	DMSO	360.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
38		HCl	368.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.69 (td, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.0, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.8, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H).	DMSO	369.0, 371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

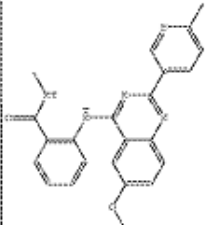
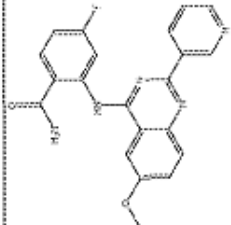
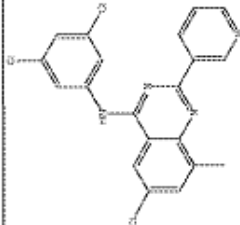
39		HCl	400.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	DMSO	401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
40			360.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H).	DMSO	360.9 (M+1), 362.9 (M+23)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G9
41			380.06	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (brs, 1H), 9.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).	DMSO	381.1, 383.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
42			476.67	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	477.0, 499.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

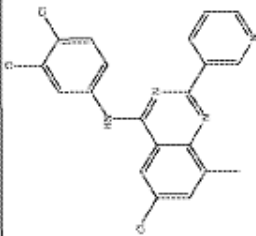
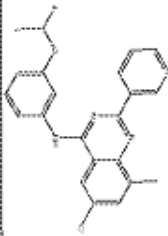
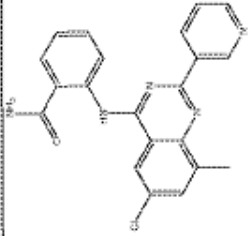
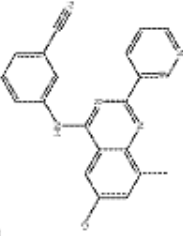
43			429.67	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.46 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.97 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 3H), 7.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H).	DMSO	429.0, 430.9, 433.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
44		HCl	385.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.05 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.16 – 8.91 (m, 2H), 8.03 – 7.89 (m, 3H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	386.0 (M+1) 193.4 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
45		HCl	408.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.37 – 10.12 (m, 1H), 9.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.6, 3.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	409.0 (M+1) 205.0 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

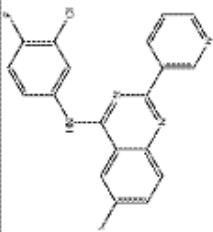
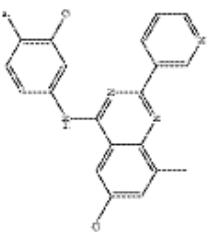
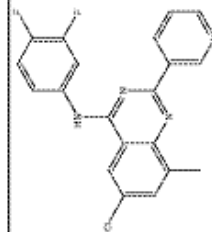
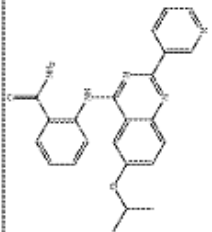
46		HCl	394.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (brs, 1H), 9.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.92 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	395.0, 397.0 (M+1), 197.8, 198.8 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
47		HCl	378.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 – 10.30 (m, 1H), 9.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	379.0 (M+1), 197.0 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
48		HCl	411.28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.29 (s, 1H), 9.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.04 – 8.89 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).	DMSO	411.0, 413.0 (M+1), 205.0, 206.9 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
49			411.28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	411.0, 413.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

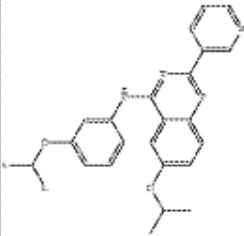
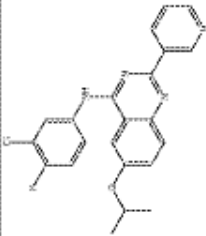
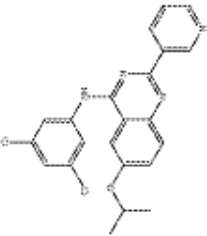
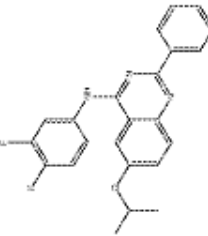
50		HCl	389.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).	DMSO	390.1, 392.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
51		HCl	412.82	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H).	DMSO	413.0, 415.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
52			399.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	399.0, 401.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
53		HCl	382.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.55 (s, 1H), 9.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 13.0, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 6.9, 5.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 19.7, 9.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).	DMSO	383.0, 385.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

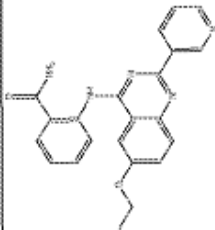
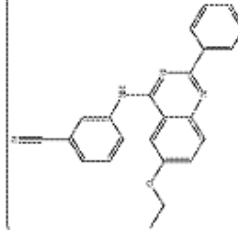
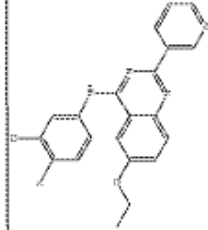
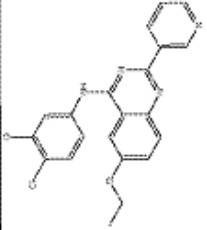
54		HCl	415.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.63 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).	DMSO	415.0, 417.0, 419.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
55		HCl	415.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.54 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).	DMSO	415.0, 417.0, 419.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
56			379.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.16 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 4.23 (brs, 2H).	DMSO	380.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
57		HCl	463.48	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.43 – 10.20 (m, 2H), 9.72 (s, 1H), 8.89 – 8.67 (m, 3H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 2H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.05 – 3.65 (m, 4H), 3.39 – 3.38 (m, 4H).	DMSO	464.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

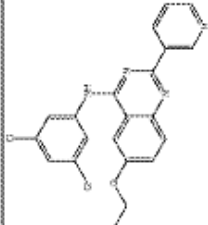
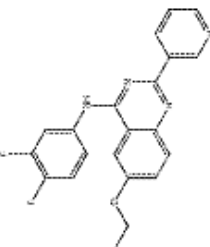
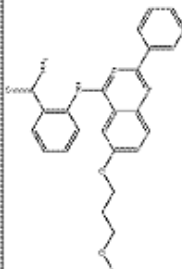
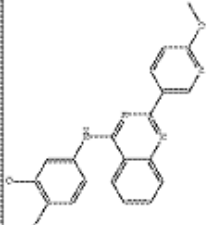
58		HCl	339.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.53 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.03 – 8.96 (m, 1H), 8.94 – 8.88 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 3H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 – 2.74 (m, 6H).	DMSO	400.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
59		HCl	389.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.27 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).	DMSO	390.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
60			415.70	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	414.9, 416.9, 419.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

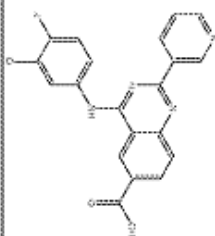
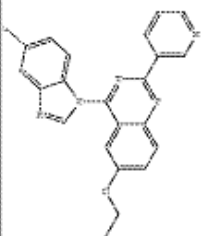
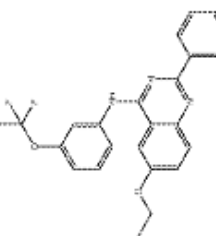
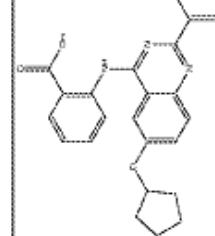
61			415.70	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).	DMSO	414.9, 416.9, 418.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
62			412.82	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 – 8.67 (m, 2H), 8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 16.4, 10.0, 6.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	413.0, 415.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
63			369.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.15 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.78 – 8.84 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.95 – 8.03 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.70 – 7.74 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	391.0, 392.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
64			371.82	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.63 (m, 3H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	372.0 373.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

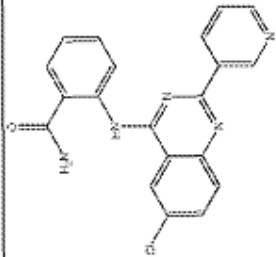
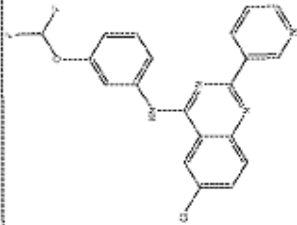
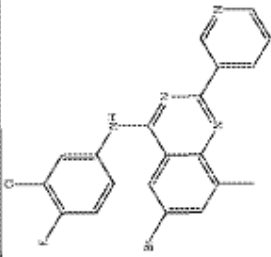
65			476.67	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 8.19 – 8.14 (m, 2H), 7.89 – 7.49 (m, 2H).	DMSO	476.9, 478.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
66			399.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.71 – 8.67 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	399.0, 401.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
67			382.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.04 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.69 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.48 (m, 4H), 2.69 (s, 3H).	DMSO	383.0, 385.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
68		HCl	399.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.02 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.61 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 4H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	400.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

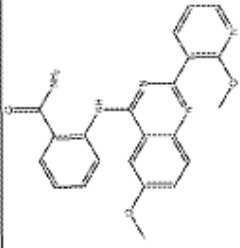
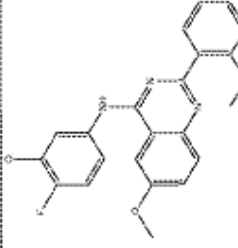
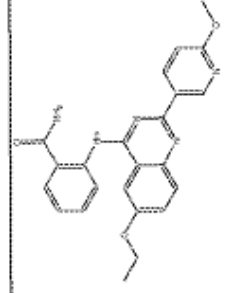
69		HCl	422.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.63 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.97 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	423.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
70		HCl	408.86	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 2H), 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	409.1, 411.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
71		HCl	425.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.70 – 8.66 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	424.9, 426.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
72		HCl	392.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.71 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	393.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

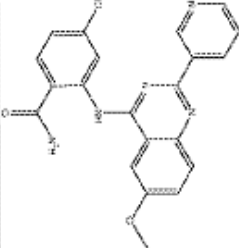
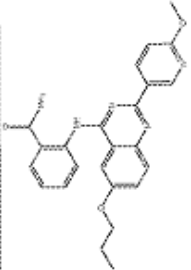
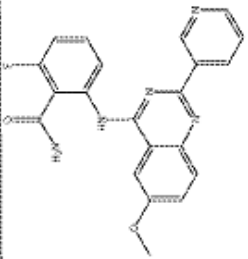
73		HCl	335.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.03 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.93 – 8.90 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 4H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	386.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
74		HCl	367.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.73 – 7.60 (m, 3H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	368.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
75		HCl	394.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.64 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	395.1 397.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
76		HCl	411.28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	411.0 413.0 415.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

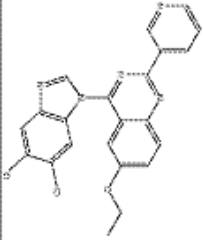
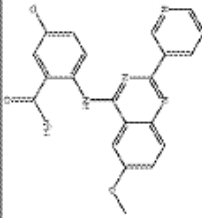
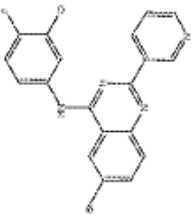
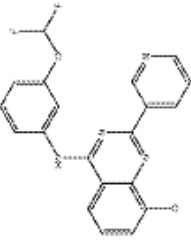
77		HCl	411.28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	411.0 413.1 415.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
78		HCl	378.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.52 (m, 3H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	379.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
79		HCl	429.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.99 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 2H).	DMSO	430.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
80		HCl	380.80	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.67 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.62 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	380.9, 382.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

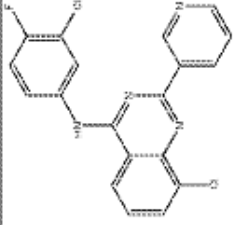
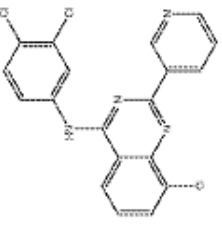
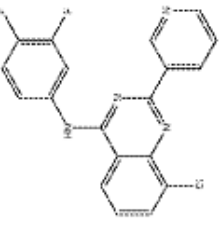
61		HCl	394.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 – 8.34 (m, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H).	DMSO	395.0, 397.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
82			385.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 – 8.75 (m, 2H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 4.18 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	386.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G10
83		HCl	426.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 3H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	427.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
84			426.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.00 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.11 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06 – 5.03 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 4H), 1.68 – 1.65 (m, 2H).	DMSO	427.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

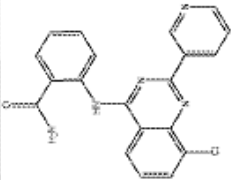
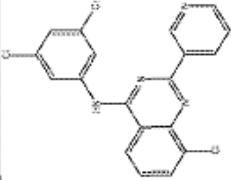
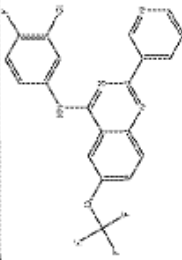
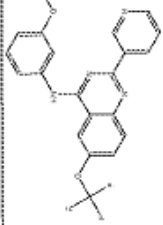
85			375.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.09 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 5H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	376.0, 378.0 (M+1) 397.9 (M+23) 188.4 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
86			398.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 – 8.67 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H).	DMSO	399.0, 401.0 (M+1) 199.9, 200.8 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
87			443.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).	DMSO	443.0, 445.0, 447.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₂)	98	Método C, G1

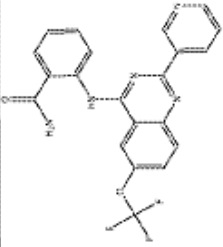
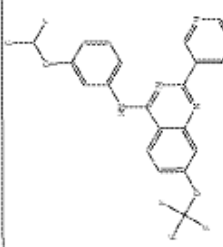
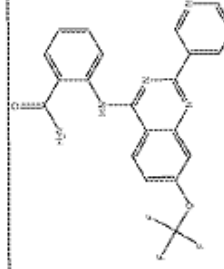
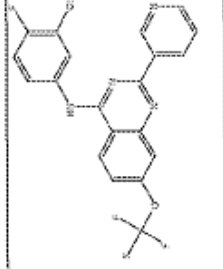
88			401.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.19 (s, 1H), 9.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	402.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
89			410.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	411.1, 413.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
90			415.44	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.03 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 11.2, 2.1 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	416.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

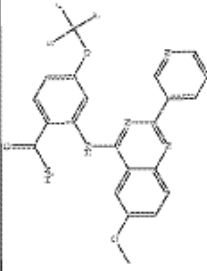
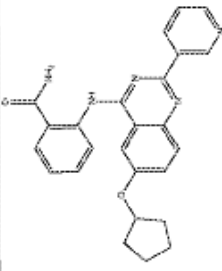
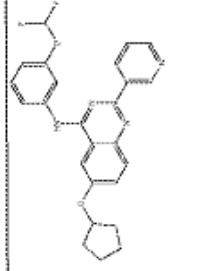
91		HCl	405.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.28 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	406.0, 408.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G2
92			429.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.99 (s, 1H), 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.86 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 2H).	DMSO	430.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
93		HCl	389.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.34 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	390.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3

94			436.29	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.62 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.07 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	436.1, 438.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G10
95			405.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.93 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 – 8.74 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	406.1, 408.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
96			429.67	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.45 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.02 – 8.92 (m, 3H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 3H), 7.54 – 7.50 (m, 1H).	DMSO	429.9, 431.0, 433.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
97			398.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.25 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.85 – 8.76 (m, 2H), 8.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.10 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05 – 7.03 (m, 1H).	DMSO	399.0, 401.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

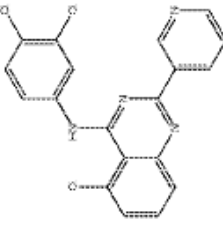
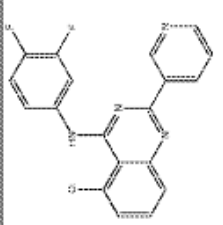
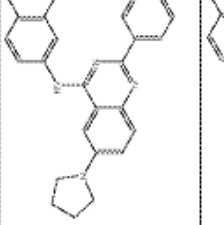
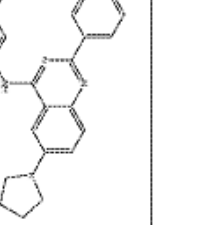
98			385.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	385.0, 386.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
99			401.68	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.88 – 8.87 (m, 1H), 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H).	DMSO	400.9, 402.9, 404.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
100			388.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H).	DMSO	389.0, 371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

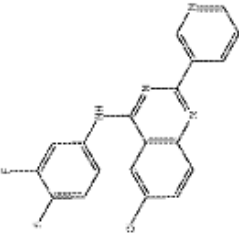
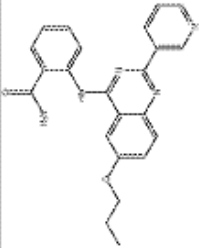
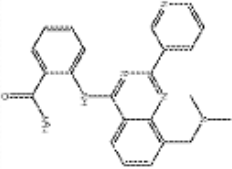
101			375.09	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.18 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 2H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	376.0, 378.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
102			401.68	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 – 8.98 (m, 1H), 8.91 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.64 – 8.62 (m, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.0 Hz, 1H).	DMSO	400.9, 402.9, 404.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
103			434.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 3H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 2H).	DMSO	435.1, 437.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
104			448.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.16 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.68 (m, 3H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H).	DMSO	449.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

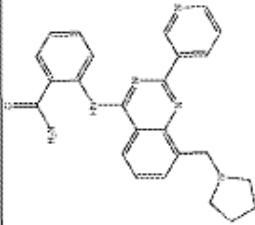
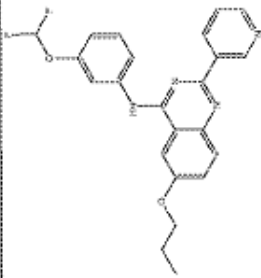
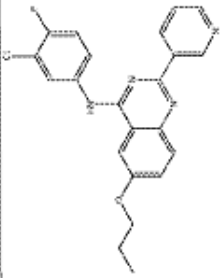
105			425.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.24 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 – 8.73 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 5H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	426.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
106			448.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.74 – 8.67 (m, 2H), 7.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, J = 10.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H).	DMSO	449.0 (M+1) 225.0 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
107			425.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.17 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 – 8.70 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.69 (m, 3H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.25 (t, J = 9.8 Hz, 1H).	DMSO	426.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
108			434.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.81 – 8.59 (m, 3H), 8.24 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.52 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H).	DMSO	435.0, 437.0 (M+1) 218.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

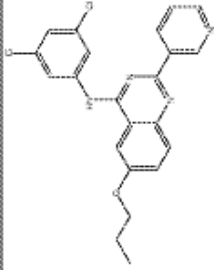
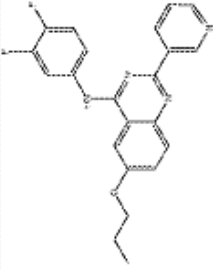
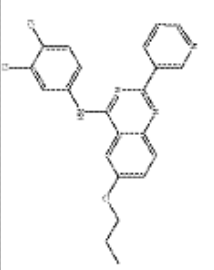
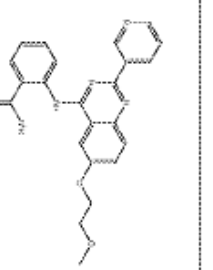
109		455.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.35 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.83 – 8.70 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.17 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	456.0 (M+1) 228.5 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, J1
110		425.48	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.08 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 – 7.99 (m, 4H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.60 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.12 – 2.15 (m, 2H), 5.02 – 5.03 (m, 1H), 1.67 – 1.96 (m, 6H).	DMSO	426.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
111		448.46	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.03 – 2.09 (m, 2H), 1.61 – 1.81 (m, 6H).	DMSO	449.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

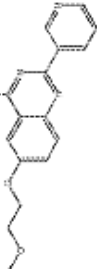
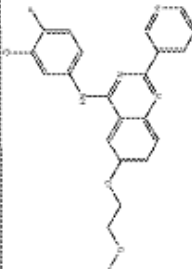
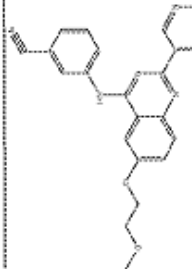
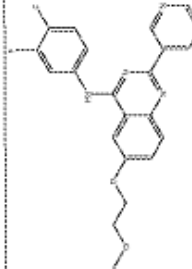
112			434.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.19 (m, 1H), 7.53 – 7.61 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.90 – 7.96 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 2.09 – 2.10 (m, 2H), 1.67 – 1.78 (m, 6H).	DMSO	435.0, 437.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
113			451.95	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.79 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.58 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 9.6 Hz, 4H).	DMSO	451.0, 453.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
114			418.44	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.24 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 – 8.11 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.91 (m, 1H), 7.69 – 7.71 (m, 1H), 7.52 – 7.61 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.06 – 2.11 (m, 2H), 1.65 – 1.81 (m, 6H).	DMSO	419.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
115			407.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.70 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.66 (m, 2H).	DMSO	408.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

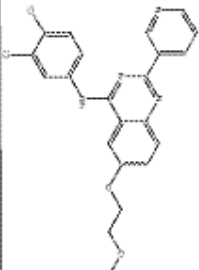
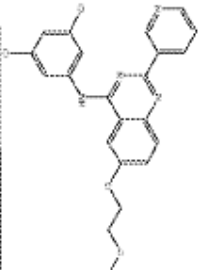
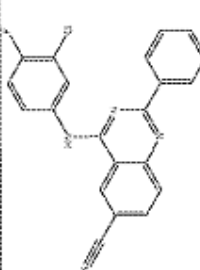
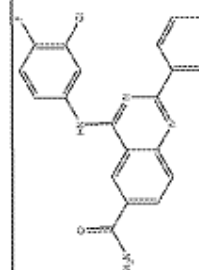
116			401.68	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.57 – 7.56 (m, 1H).	DMSO	401.0, 403.0 405.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C ₁ G1
117			368.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.56 (m, 2H).	DMSO	369.1, 371.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C ₁ G1
118			436.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.33 (s, 1H), 8.87 – 8.20 (m, 2H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.72 (m, 3H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.05 (brs, 4H).	DMSO	435.9, 437.9, 438.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C ₁ G1
119			403.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.38 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.85 – 8.80 (m, 2H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 3.45 (brs, 4H), 2.06 (brs, 4H).	DMSO	403.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C ₁ G1

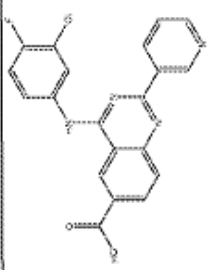
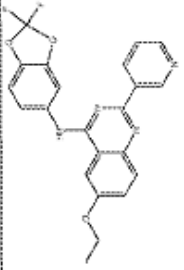
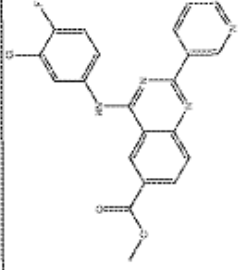
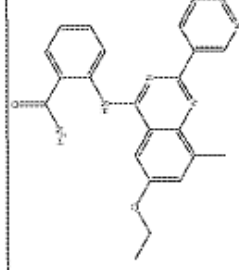
120			365.77	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 – 8.87 (m, 3H), 8.06 – 8.12 (m, 1H), 7.90 – 7.95 (m, 2H), 7.78 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.73 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 19.5 Hz, 9.2 Hz, 1H).	DMSO	369.0, 371.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
121			401.68	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.99 (m, 3H), 7.87 – 7.89 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	401.0, 403.0, 405.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
122			385.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.09 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 10.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.90 (m, 3H), 7.51 – 7.57 (m, 2H).	DMSO	385.0, 387.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

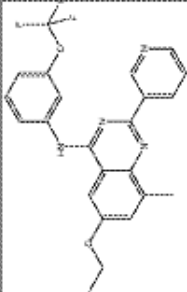
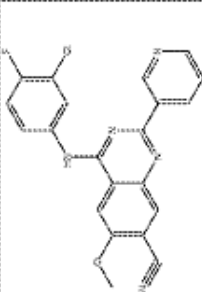
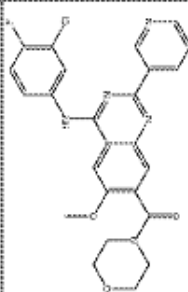
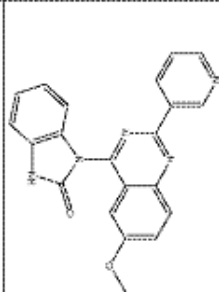
123			357.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.67 – 8.76 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.66 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.59 (m, 1H).	DMSO	359.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
124			411.86	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.53 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94 – 8.96 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 5H), 7.39 (s, 2H).	DMSO	412.0, 414.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
125			411.86	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.92 – 8.96 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.53 (s, 2H).	DMSO	412.0, 414.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

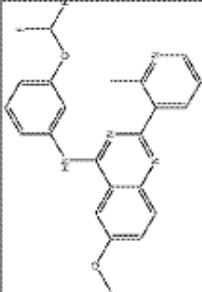
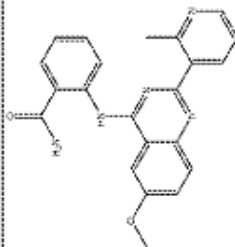
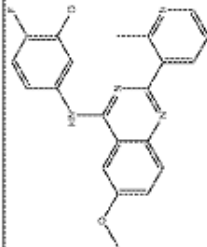
126			364.95	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 – 8.10 (m, 1H), 7.95 – 7.97 (m, 2H), 7.74 – 7.75 (m, 1H), 7.54 – 7.62 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	365.1 (M+1), 183.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
127			397.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.91 – 8.92 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.17 (m, 1H), 7.92 – 8.03 (m, 3H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	397.0, 399.0 (M+1), 200.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
128			407.45	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.92 – 8.84 (m, 2H), 8.16 – 8.09 (m, 3H), 7.95 – 7.89 (m, 3H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	408.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
129			362.81	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.92 – 8.85 (m, 2H), 8.10 – 8.11 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.75 – 7.77 (m, 1H), 7.59 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	363.0, 365.0 (M+1), 182.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

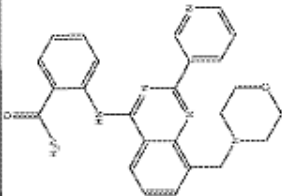
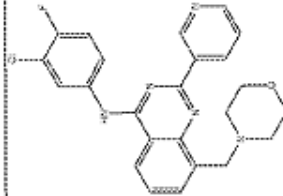
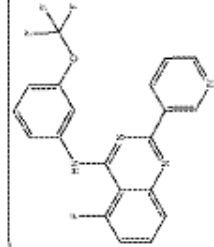
130		380.8	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.78 – 8.79 (m, 2H), 8.19 – 8.24 (m, 1H), 7.86 – 8.00 (m, 3H), 7.52 – 7.70 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	381.1, 383.1 (M+1), 191.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
131		371.39	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 13.08 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 – 7.99 (m, 3H), 7.80 – 7.84 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.63 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	371.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
132		362.81	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.12 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.70 (m, 2H), 7.57 – 7.63 (m, 2H), 7.48 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	363.0, 365.1 (M+1), 182.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
133		348.35	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 2H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.63 – 7.73 (m, 3H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 3.00 (s, 3H).	DMSO	349.1 (M+1), 175.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

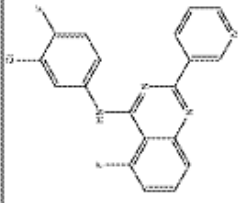
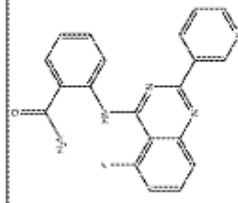
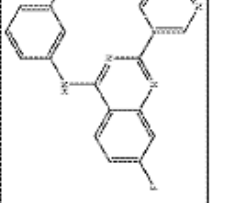
134		381.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 – 8.77 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.72 – 7.85 (m, 5H), 7.49 – 7.50 (m, 1H), 3.00 (s, 3H).	DMSO	381.0, 383.0, 385.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
135		364.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (m, 2H), 8.94 – 8.89 (m, 2H), 8.08 – 8.06 (m, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 4H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H).	DMSO	365.0, 367.0 (M+1), 183.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
136		337.38	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 – 9.44 (m, 2H), 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 – 8.19 (m, 2H), 8.02 – 7.84 (m, 3H), 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H).	DMSO	338.1 (M+1), 169.6 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
137		364.35	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.69 – 8.66 (m, 2H), 8.16 – 8.08 (m, 2H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	183.1 (M/2+1), 365.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

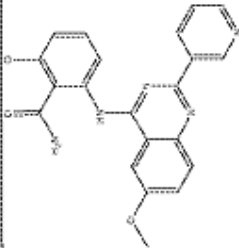
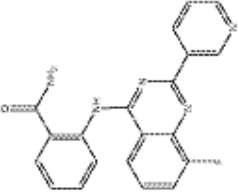
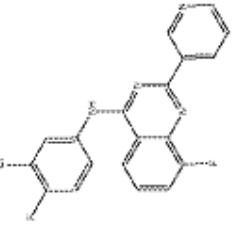
138			397.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.67 – 8.70 (m, 2H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.99 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	397.0, 399.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
139			390.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.22 (m, 2H), 7.92 – 7.95 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	191.1 (M/2+1) 381.1, 383.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
140			401.68	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.63 – 8.70 (m, 3H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H).	DMSO	401.0, 403.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
141			348.35	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 – 8.70 (m, 2H), 7.95 – 7.99 (m, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 3H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 3.00 (s, 3H).	DMSO	175.1 (M/2+1) 348.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

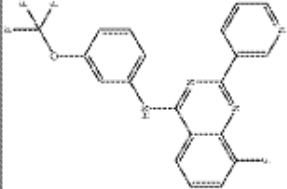
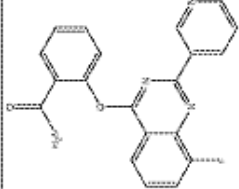
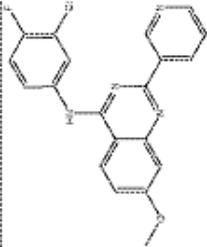
142		397.26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.03 – 8.12 (m, 3H), 7.79 – 7.81 (m, 2H), 7.50 – 7.51 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	397.0, 399.0, 401.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
143		452.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.65 – 8.66 (m, 2H), 8.34 – 8.35 (m, 1H), 7.95 – 7.96 (m, 1H), 7.72 – 7.80 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.56 (m, 4H).	DMSO	452.1, 454.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
144		435.88	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.83 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.62 – 8.65 (m, 2H), 8.21 – 8.23 (m, 1H), 7.89 – 7.91 (m, 1H), 7.76 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.73 (m, 2H), 7.51 – 7.54 (m, 2H), 3.84 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.36 (m, 4H).	DMSO	436.1, 438.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
145		419.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.50 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 – 8.90 (m, 2H), 8.06 – 8.08 (m, 1H), 7.70–7.93 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 19.6, 9.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.83 (m, 4H), 3.39 – 3.41 (m, 4H).	DMSO	420.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

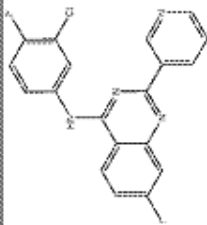
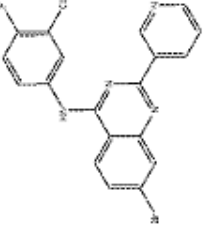
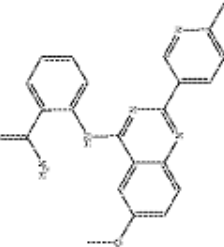
146			408.46	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 6H), 3.82 – 3.83 (m, 4H), 3.39 – 3.40 (m, 4H).	DMSO	409.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
147			452.34	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.85 – 8.87 (m, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.73 – 7.88 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 3.82 – 3.83 (m, 4H), 3.39 – 3.40 (m, 4H).	DMSO	452.1, 454.1, 456.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
148			426.47	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.93 (s, 1H), 9.57 (m, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 – 8.72 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 – 7.84 (m, 3H), 7.56 – 7.57 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.4 Hz, 4H).	DMSO	427.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

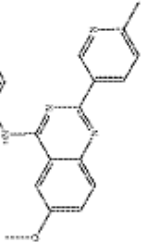
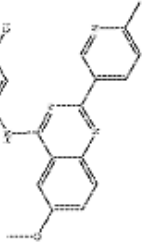
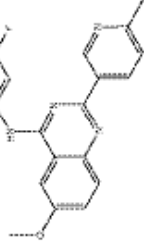
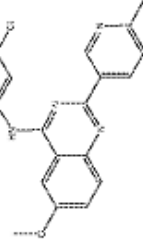
149			393.84	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.62 – 8.63 (m, 2H), 8.23 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 3.12 (s, 6H).	DMSO	394.1, 396.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
150			377.39	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 8.60 – 8.63 (m, 2H), 8.08 – 8.14 (m, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.71 (m, 1H), 7.50 – 7.57 (m, 3H), 7.42 – 7.43 (m, 1H), 3.12 (s, 6H).	DMSO	378.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
151			410.3	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.60 – 8.64 (m, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.11 (s, 6H).	DMSO	410.1, 412.0, 414.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

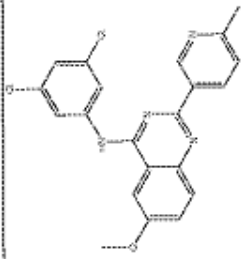
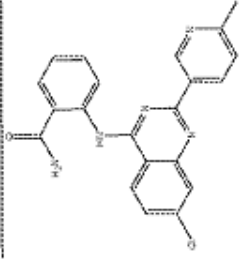
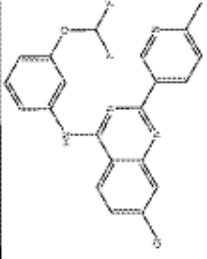
152			410.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.44 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.83 – 8.91 (m, 2H), 8.26 – 8.27 (m, 1H), 7.72 – 7.99 (m, 4H), 7.57 – 7.61 (m, 2H), 3.14 (s, 6H).	DMSO	410.1, 412.1, 414.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
153			366.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.55 – 8.64 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.61 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 3.12 (s, 6H).	DMSO	367.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
154			435.23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.86 – 8.94 (m, 3H), 8.32 – 8.33 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 – 8.01 (m, 2H), 7.84 – 7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	435.1, 437.1, 439.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
155			402.32	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.51 – 9.52 (m, 1H), 8.65 – 8.78 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 – 7.59 (m, 2H).	DMSO	403.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

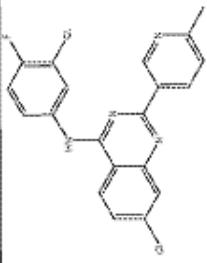
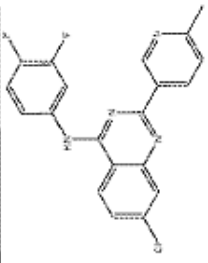
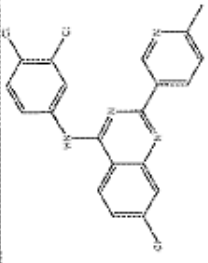
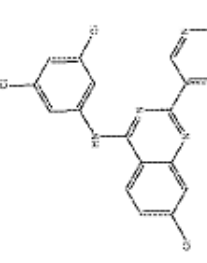
156			435.23	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.65 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.86 – 8.97 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.10 – 8.11 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).	DMSO	435.1, 437.0, 439.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
157			418.77	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.62 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 – 8.90 (m, 2H), 8.20 – 8.23 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	419.1, 421.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G
158			409.36	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 4H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	410.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G

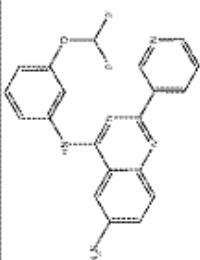
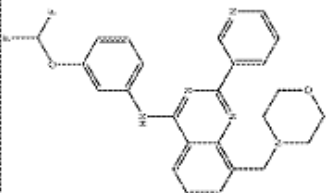
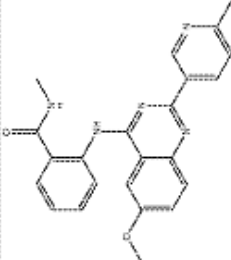
159			391.35	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 – 7.69 (m, 2H).	DMSO	392.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G
160			450.34	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.54 – 9.55 (m, 1H), 8.82 – 8.84 (m, 1H), 8.67 – 8.73 (m, 2H), 8.16 – 8.21 (m, 2H), 7.93 – 8.00 (m, 2H), 7.54 – 7.64 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	451.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G
161			416.78	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.62 – 8.72 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.88 – 7.92 (m, 3H), 7.51 – 7.60 (m, 2H), 7.14 – 7.16 (m, 1H).	DMSO	417.1, 419.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

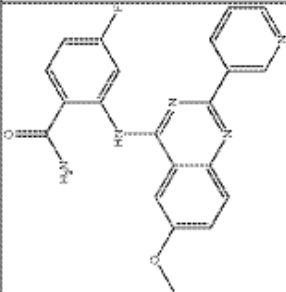
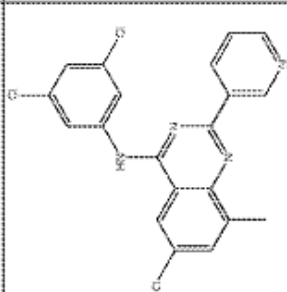
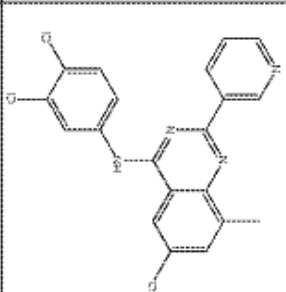
162			375.81	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.13 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 – 8.72 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8, 1H), 7.88 – 7.97 (m, 3H), 7.70 – 7.72 (m, 2H), 7.57 – 7.59 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6, 1H).	DMSO	376.0, 378.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
163			376.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 – 8.73 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.96 – 8.09 (m, 3H), 7.59 – 7.80 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	377.0, 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
164			394.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.59 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	395.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

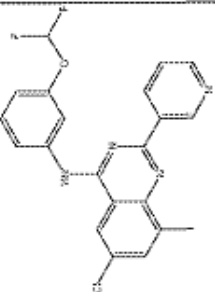
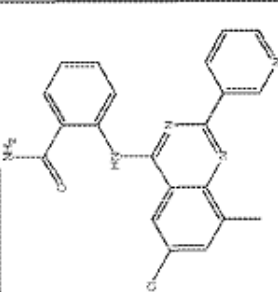
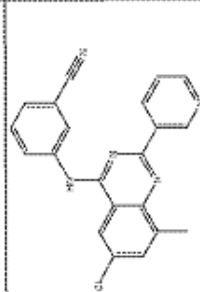
165		HCl	458.51	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 – 8.71 (m, 2H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.89 (s, 6H).	DMSO	459.1 (M+1) 230.2 (M2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
166			467.92	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 – 8.67 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.89 (m, 2H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).	DMSO	458.1 (M+1) 234.6 (M2+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
167		HCl	428.82	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.95 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	429.1, 431.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
168			385.42	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.03 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.74 – 8.77 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 – 7.99 (m, 2H), 7.72 – 7.76 (m, 1H), 7.57 – 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 – 7.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	386.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

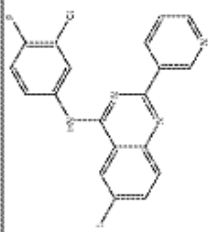
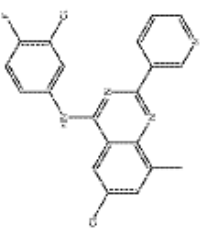
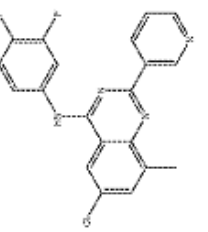
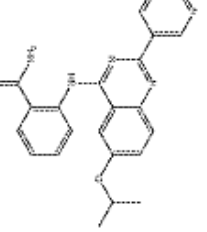
169		HCl	368.77	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.86 – 8.93 (m, 2H), 8.54 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.82 – 8.00 (m, 4H), 7.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	369.0, 371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
170		HCl	400.33	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 7.97 – 8.09 (m, 3H), 7.88 – 7.92 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
171			359.36	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.06 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 – 8.02 (m, 3H), 7.83 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	360.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

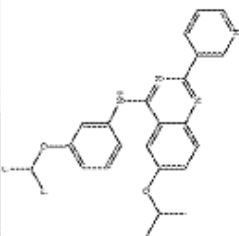
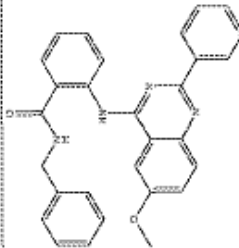
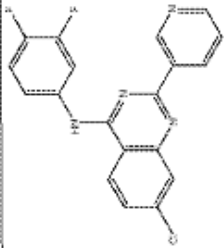
172		HCl	382.34	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.30 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.01 – 8.05 (m, 1H), 7.84 – 7.92 (m, 4H), 7.50 – 7.56 (m, 1H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H).	DMSO	383.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	95	Método C, G1
173			348.35	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.09 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.86 – 7.66 (m, 4H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).	DMSO	348.1 (M+1), 175.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
174			364.8	1H-NMR (300 Hz, CD3OD): δ 9.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).	CD3OD	365.1, 367.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
175			381.26	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.13 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.84 – 8.79 (m, 2H), 8.36 – 8.34 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	381.0, 383.0 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	95	Método C, G1

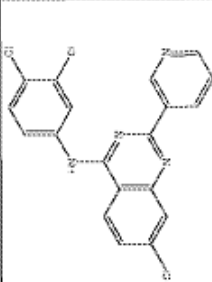
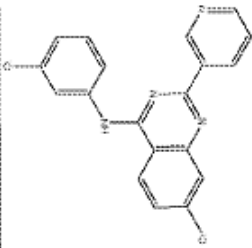
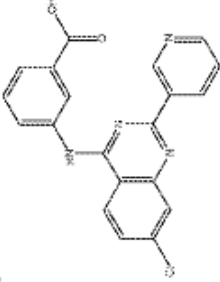
176			346.81	¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.99 – 8.95 (m, 1H), 8.82 – 8.80 (m, 1H), 8.30 – 8.29 (m, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 5H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).	CD ₃ OD	347.0, 349.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
177			346.81	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84 – 8.78 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	347.1, 349.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
178			380.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.60 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).	DMSO	381.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

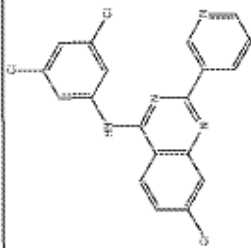
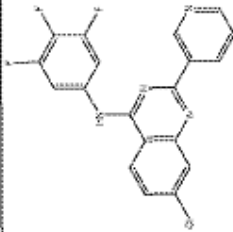
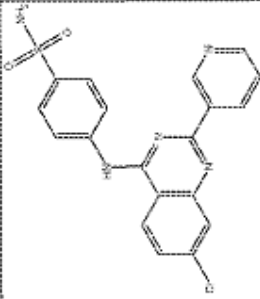
179		414.81	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.59 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	415.1, 417.1 (M+1)	Método B (NH ₄ CO ₃)	95	Método C, G1
180		401.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.91 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).	DMSO	402.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
181		381.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	381.0, 383.0 (M+1)	Método B (NH ₄ CO ₃)	95	Método C, G1

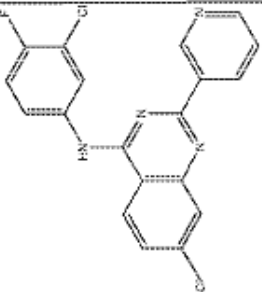
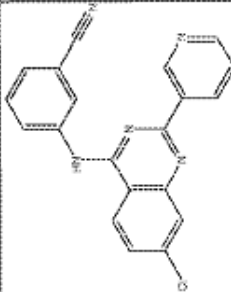
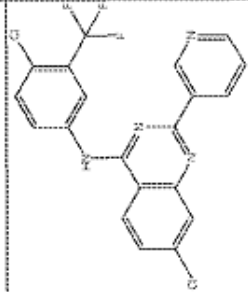
182			330.82	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.25 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.84 – 8.80 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.75 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	391.1, 393.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
183			366.34	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.66 – 8.63 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	367.1 (M+1), 184.1 (M2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
184			415.7	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.09 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 – 8.72 (m, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	414.8, 416.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

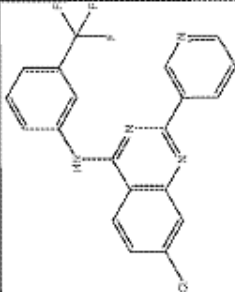
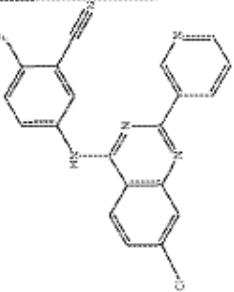
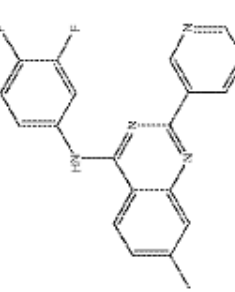
185			354.4	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.26 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.98 (m, 3H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).	DMSO	355.1 (M+1), 178.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
186			356.38	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.18 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	357.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
187			337.38	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.65 – 8.70 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	338.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
188			355.39	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.11 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	356.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

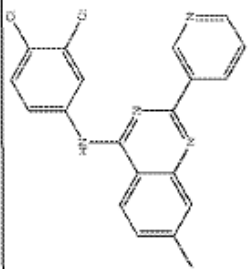
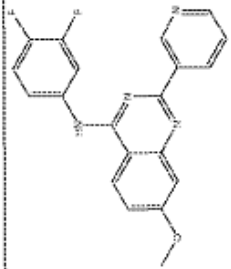
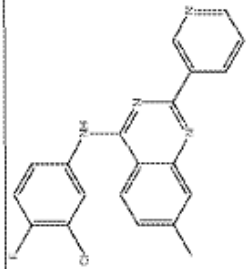
189			385.42	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.62 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 – 8.69 (m, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	386.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
190			461.51	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.40 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.73 – 8.68 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.34 – 7.20 (m, 6H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).	DMSO	462.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
191			368.77	¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.55 – 9.45 (m, 1H), 8.93 – 8.76 (m, 2H), 8.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 13.2, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.62 – 7.49 (m, 1H).	DMSO	369.0, 371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método C, G1

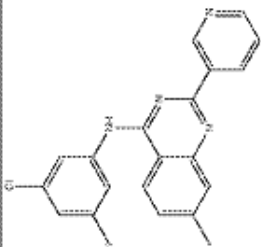
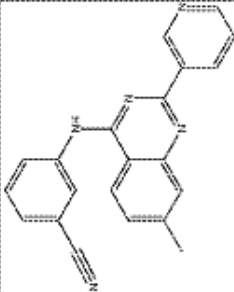
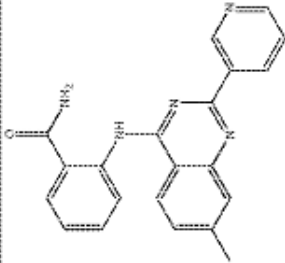
192		401.68	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.36 (s, 1H), 9.58 – 9.43 (m, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 2H), 8.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 2H), 7.82 – 7.68 (m, 3H).	DMSO	401.0, 403.0, 405.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método C, G1
193		367.23	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 9.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78 – 8.56 (m, 3H), 8.17 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H).	DMSO	367.0, 369.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	98	Método C, G1
194		376.80	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 – 8.62 (m, 4H), 8.21 – 8.10 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 2H).	DMSO	377.0, 379.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

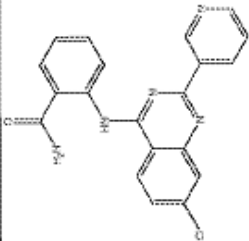
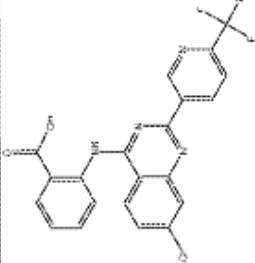
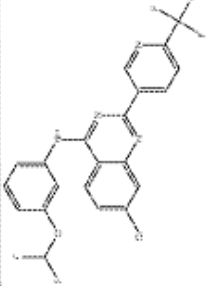
195			401.66	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.32 (s, 1H), 9.52 – 9.49 (m, 1H), 8.85 – 8.73 (m, 2H), 8.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H).	DMSO	401.0, 403.0, 405.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método C, G1
196			386.76	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.43 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.95 – 8.82 (m, 2H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 4H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H).	DMSO	387.0, 389.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método C, G1
197			411.86	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.50 (brs, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.08 – 8.93 (m, 1H), 8.92 – 8.82 (m, 1H), 8.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.77 (m, 4H), 7.98 (s, 2H).	DMSO	412.1, 414.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método C, G1

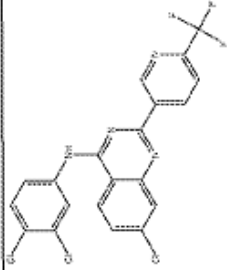
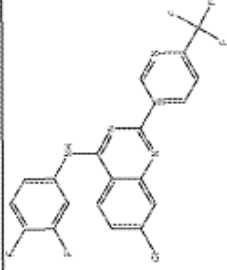
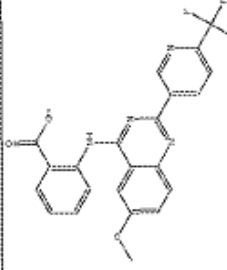
198			385.22	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.77 – 8.69 (m, 2H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.0, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	385.0, 387.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
199			357.80	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H), 9.53 – 9.49 (m, 1H), 8.81 – 8.70 (m, 2H), 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 3H).	DMSO	357.9, 359.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1
200			435.23	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.44 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 – 8.74 (m, 2H), 8.69 – 8.61 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H).	DMSO	435.0, 437.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1

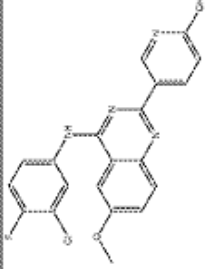
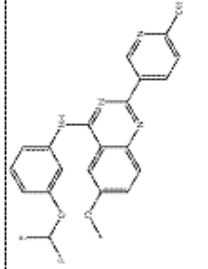
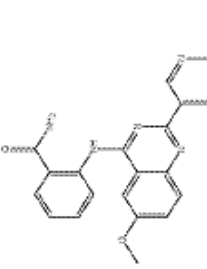
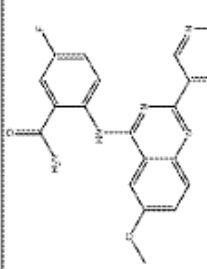
201			400.76	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H).	DMSO	401.1, 403.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1
202			375.79	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.87 – 8.77 (m, 2H), 8.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 8.26 (ddd, J = 9.1, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	375.9, 377.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1
203			348.35	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (ddd, J = 13.0, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.68 (m, 3H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	349.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1

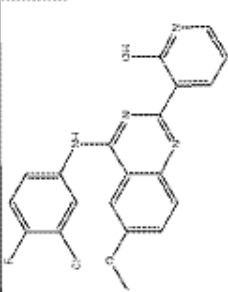
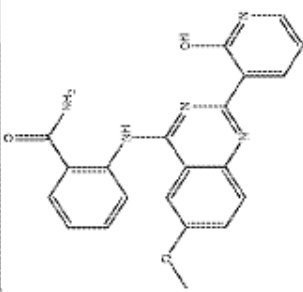
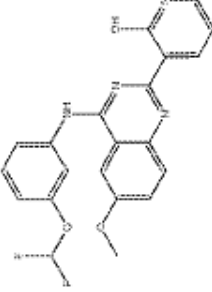
204			381.26	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.05 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.75 – 8.65 (m, 2H), 8.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	381.0, 383.0 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	100	Método C, G1
205			364.35	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.98 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.79 – 8.58 (m, 2H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 9.2, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.65 (m, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	365.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	95	Método C, G1
206			364.80	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.32 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 – 8.77 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	365.1, 367.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	100	Método C, G1

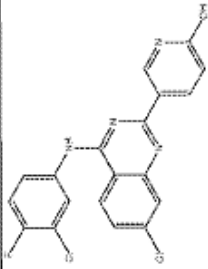
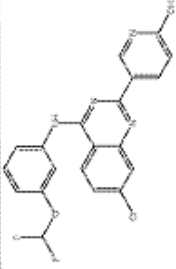
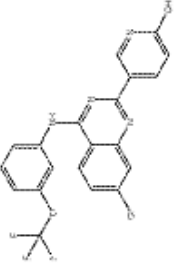
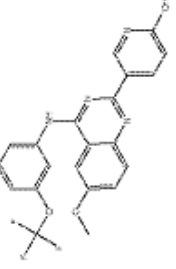
207			381.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.87 – 8.73 (m, 2H), 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	381.1, 383.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1
208			337.38	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 – 8.63 (m, 2H), 8.53 – 8.42 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).	DMSO	336.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
209			355.39	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	356.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	99	Método C, G1

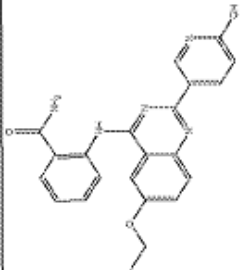
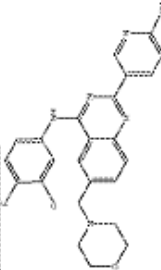
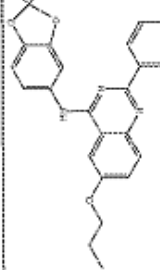
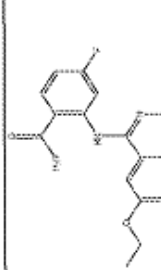
210			375.81	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.13 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.03 – 8.83 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.21 – 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 4H), 7.82 – 7.79 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H).	DMSO	375.1, 379.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	98	Método C, G1
211			444.79	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.68 (brs, 1H), 11.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.63 – 8.64 (m, 2H), 8.11 – 7.90 (m, 3H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	444.9, 446.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
212		HCl	466.79	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H).	DMSO	466.9, 468.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1

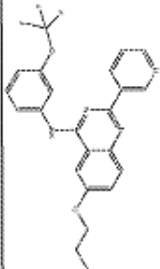
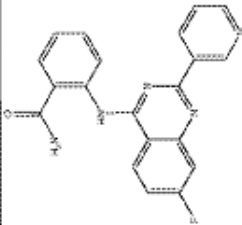
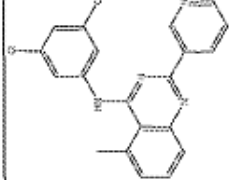
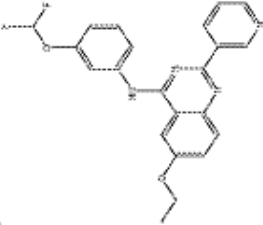
213			469.67	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 – 8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.90 – 7.65 (m, 2H).	DMSO	468.9, 470.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
214			436.77	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 – 7.99 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H).	DMSO	436.9, 438.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
215			440.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.81 (brs, 1H), 11.97 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.01 – 8.91 (m, 1H), 8.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).	DMSO	441.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1

216			396.80		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.9, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	397.1, 399.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método D, G1
217			410.37		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.89 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	411.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método D, G1
218			387.39		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (s, 1H), 12.58 – 12.05 (m, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.64 (m, 3H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 6.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	388.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método D, G1
219			369.36		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 8.79 – 8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 – 7.76 (m, 2H), 7.68 – 7.45 (m, 4H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	369.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	98	Método C, G1

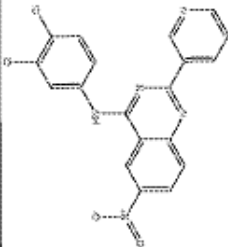
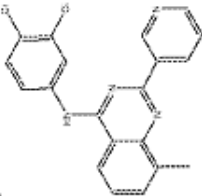
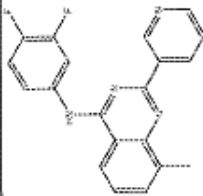
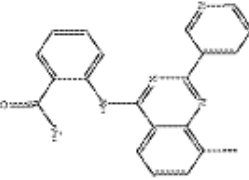
220			369.80	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 14.87 (brs, 1H), 10.08 (brs, 1H), 8.85 – 7.66 (m, 6H), 7.69 – 6.63 (m, 3H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	397.1, 399.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	100	Método C, G1
221			387.39	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 14.80 (brs, 1H), 13.19 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	388.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	100	Método C, G1
222			410.37	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 15.33 (brs, 1H), 13.47 (brs, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 3H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 4.03 (s, 3H).	DMSO	411.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	100	Método C, G1

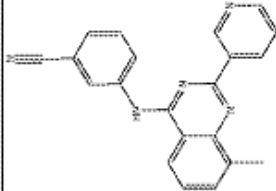
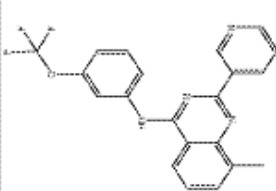
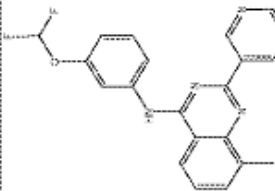
223		401.22	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (brs, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.73 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H).	DMSO	401.0, 403.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
224		414.79	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.69 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H).	DMSO	415.1, 417.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
225		432.78	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.06 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H).	DMSO	433.0, 435.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método C, G1
226		426.36	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.26 (brs, 1H), 8.47 – 8.06 (m, 3H), 8.06 – 7.76 (m, 3H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	429.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	94	Método D, G1

227			401.42	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.97 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.73 – 8.56 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 3H), 7.74 – 7.59 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	402.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	100	Método D, G1
228			465.91	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 – 8.31 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.70 (m, 3H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 6H), 2.42 (s, 4H).	DMSO	466.1, 468.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	97	Método D, G1
229			436.41	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.26 (brs, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 4.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 3H).	DMSO	423.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
230			403.41	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.42 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.70 – 8.65 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	403.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1

231		440.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	440.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
232		359.12	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.82 – 8.80 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.70 – 7.59 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	360.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
233		381.26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.48 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 – 8.70 (m, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.76 – 7.78 (m, 2H), 7.55 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.99 (s, 3H).	DMSO	381.0, 383.0, 395.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
234		408.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.38 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.91 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	409.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

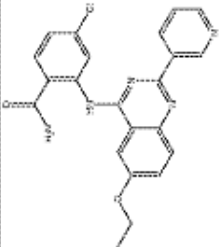
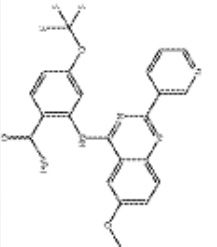
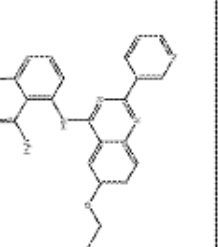
235		412.36	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	412.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G1
236		395.46	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 13.5, 6.2 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 3H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	396.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, J1
237		376.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.64 (brs, 1H), 11.31 (brs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 – 8.69 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H).	DMSO	376.9, 378.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G6

238			412.23	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.70 (s, 1H), 9.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 – 8.79 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H).	DMSO	412.0, 414.0, 416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
239			381.26	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.04 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.74 – 8.70 (m, 2H), 8.42 – 8.39 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	381, 383 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
240			348.35	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.00 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 – 8.70 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	348.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
241			355.39	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.10 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.82 – 8.72 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	356.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

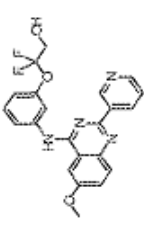
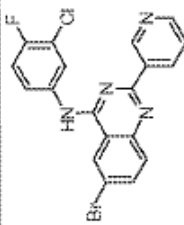
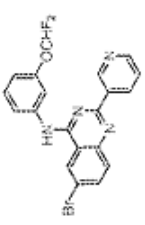
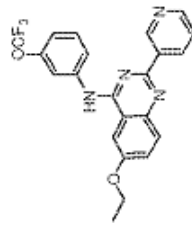
242			337.4	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.12 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.73 – 8.70 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 4H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	338.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
243			396.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.07 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 2H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	397.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
244			378.37	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.98 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 2H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.00 (m, 4H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	379.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

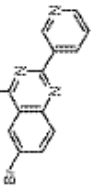
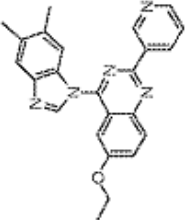
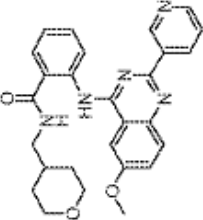
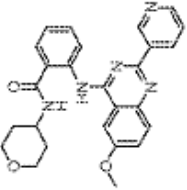
245			360.34	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.68 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 7.90, 4.81 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H).	DMSO	360.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G8
246			393.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.29 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 26.4, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 – 8.53 (m, 1H).	DMSO	394.0, 396.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, J1
247				¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.36 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 – 9.08 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 1H), 8.94 – 8.49 (m, 3H).	DMSO	444.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, J1
248			376.8	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.57 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.74 (m, 1H).	DMSO	377.0, 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G8

249		426.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H).	DMSO	427.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G8
250		360.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	360.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G8
251		400.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.92 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	401.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
252		483.44	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.28 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.70 – 8.66 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	484.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, J1

253					¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.24 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	420.0, 422.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
254		459.42			¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	470.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
255		403.41			¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.43 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 2H), 8.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	404.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

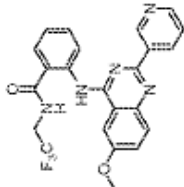
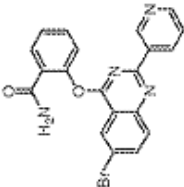
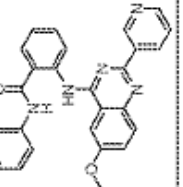
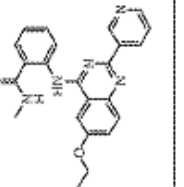
Número	Producto	Sal Tipo	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	LCMS Protocolo	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
256		HCl	456.723	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.01 - 8.76 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 4H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	420 (M+1)	1.89	Método D	100	Método GI
257		HCl	524.39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4	DMSO	452 (M+1)	1.34	Método D	100	Método GI
258		HCl	474.89	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 - 7.78 (m, 4H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 5H), 3.46 (s, 3H).	DMSO	439 (M+1)	2.21	Método C	98	Método GI

259		HCl	460.86	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.93 – 7.78 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3	DMSO	425 (M+1)	1.64	Método C	98	Método G1	
260		HCl	429.67	No Data			426.9 (M+1)	2.35	Método C	100	Método G1
261		HCl	443.24	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 8.91 – 8.83 (m, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 14.6, 8.2 Hz, 4H), 7.54 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H).	DMSO	442.96 (M+1)	2.36	Método C	100	Método G1	
262		HCl	426.39	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 – 7.86 (m, 4H), 7.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	427.1 (M+1)	2.47	Método C	93	Método G1	

263		HCl	446.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.90 (s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	494.0 (M+1)	2.29	Método C	91	Método G1
264			395.46	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.83 – 8.71 (m, 2H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3).	DMSO	396.10 (M+1)	2.3	Método C	100	Método G12
265		HCl	469.53	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H).	DMSO	470.1 (M+1)	2.15	Método C	100	Método G1
266		HCl	455.51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.92 – 8.65 (m, 4H), 7.88 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 7.73 – 7.55 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.55 –	DMSO	456.1 (M+1)	2.09	Método C	100	Método G1

267		HCl	408.36	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10.57 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (ddd, J = 9.3, 6.9, 2.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H).	DMSO	408.1 (M+1)	2.3	Método C	100	Método G1
268		HCl	367.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 11.12 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.58 (ddd, J = 8.0, 4.8, 1.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.0 = 7.5 Hz, 1H).	DMSO	366.1 (M+1)	1.98	Método C	100	Método G1
269			386.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 11.47 (s, 2H), 9.39 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	387.0 (M+1)	2.05	Método C	100	Método G8
270			407.45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (m, 6H), 7.63 (ddd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H).	DMSO	408.0 (M+1)	1.92	Método C	100	Método G1 con dos gotas de HCl conc.

271		HCl	385.42	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.9	DMSO	386.1 (M+1)	1.79	Método C	96	Método G2
272		HCl	413.47	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.77 – 8.67 (m, 2H), 8.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 1H), 3	DMSO	414.2 (M+1)	2.36	Método C	100	Método G1
273		HCl	387.46	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 8.47 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 – 7	DMSO	388.1 (M+1)	2.01	Método C	95	Método G1
274		HCl	399.45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 – 8.66 (m, 2H), 7.94 – 7.84 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3	DMSO	400.3 (M+1)	2.21	Método C	100	Método G1

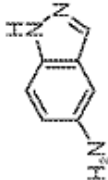
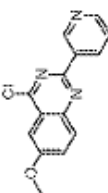
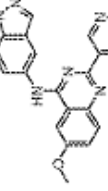
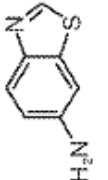
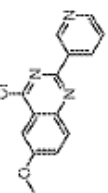
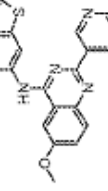
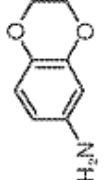
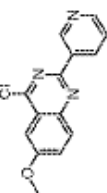
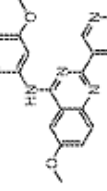
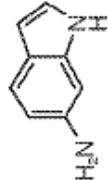
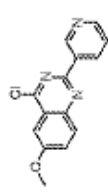
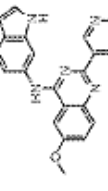
275		HCl	453.42	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.40 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.73 – 8.63 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 2H)	DMSO	454.0 (M+1)	2.28	Método C	100	Método G1
276			421.25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 – 8.62 (m, 2H), 8.46 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 3H), 7.32	DMSO	423.0 (M+1)	1.85	Método C	94	Método G1
277		HCl	447.49	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.79 (m, 4H), 7.73 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.19 (t)	DMSO	448.1 (M+1)	2.67	Método C	100	Método G1
278		HCl	399.45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.76 – 8.64 (m, 2H), 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.22 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.28	DMSO	400.1 (M+1)	2.5	Método C	100	Método G1

279		HCl	399.45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 3H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (s, 6H).	DMSO	400.1 (M+1)	2.2	Método C	100	Método G1
280		HCl	439.51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H).	DMSO	440.1 (M+1)	2.52	Método C	100	Método G1
281		HCl	403.41	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.72 - 8.55 (m, 3H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.45 (m, 4H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 3.95 (s, J = 5.2 Hz, 3H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	404.1 (M+1)	2.18	Método C	100	Método G1
282		HCl	417.44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 3H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 14.8, 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.21 - 7.05 (m, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	419.1 (M+1)	2.38	Método C	100	Método G1
283		HCl	439.39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.75 - 8.58 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	440.1 (M+1)	2.25	Método C	100	Método G1

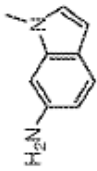
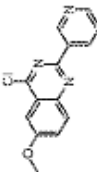
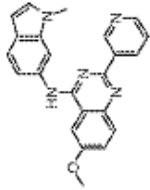
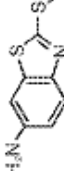
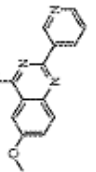
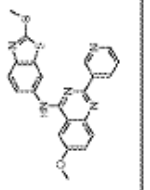
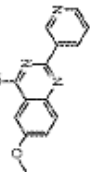
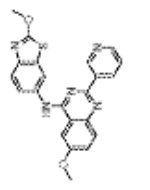
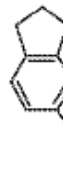
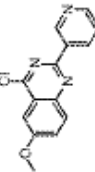
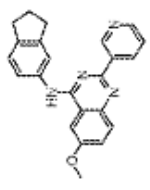
284		HCl	453.42	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.77 - 8.60 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 4H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	454.1 (M+1)	2.43	Método C	95	Método G1
285		HCl	410.43	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.73 - 8.59 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H).	DMSO	411.1 (M+1)	2.16	Método C	95	Método G1
286		HCl	397.43	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.63 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.75 - 8.58 (m, 3H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 4H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H).	DMSO	398.3 (M+1)	2.12	Método C	100	Método G1
287		HCl	411.46	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 3H), 7.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.44 (t, 3H).	DMSO	412.4 (M+1)	2.4	Método C	100	Método G1

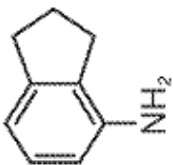
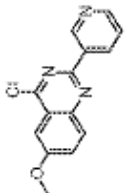
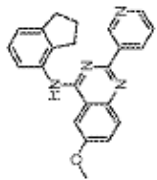
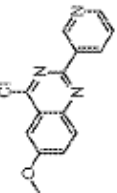
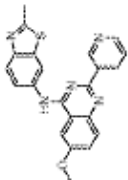
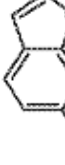
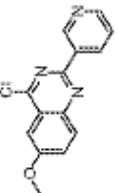
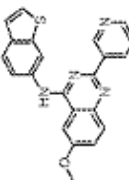
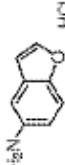
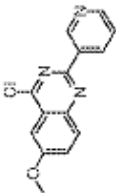
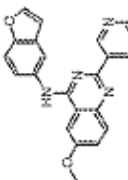
288		HCl	383.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 9.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.80 - 8.65 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	384.1 (M+1)	2.01	Método C	95	Método G1
289		HCl	421.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.55 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 11.5, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.	DMSO	422.2 (M+1)	2.35	Método C	100	Método G1
290		HCl	412.44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (d, J = 4.2 Hz, 6H).	DMSO	413.0 (M+1)	1.79	Método C		Método G1
291		HCl	426.47	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 4.3 Hz, 6H).	DMSO	427.1 (M+1)	1.92	Método C		Método G1

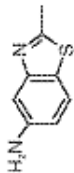
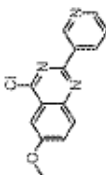
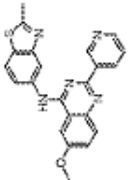
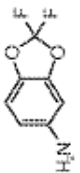
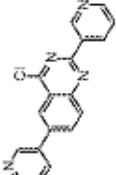
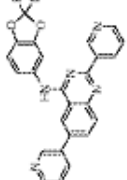
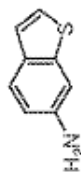
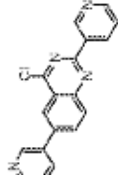
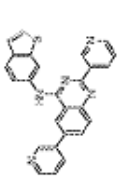
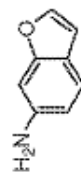
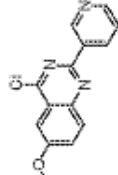
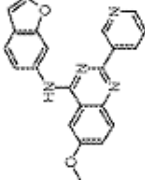
292		404.39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.7, 4.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 11.8, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, 2H), 1.98 (s, 3H).	DMSO	405.1 (M+1)	1.98	Método C	95	Método G8	
293		406.82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 4H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	407.1 (M+1)	1.83	Método C	100	Método G8	
294		406.46	HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.65 – 7.46 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.25 (s, 3H).	DMSO	407.1 (M+1)	2.13	Método C	95	Método G1

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Sal Tipo	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pura	Método de Acoplamiento
295					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.70 – 8.54 (m, 2H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
296					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.54 – 9.47 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 – 8.59 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
297					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 9.55 – 9.45 (m, 1H), 8.72 – 8.60 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 4H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
298					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.21 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.75 – 8.56 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.50 – 6.41 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

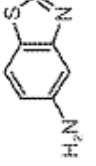
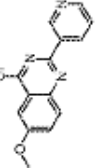
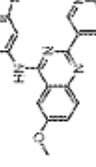
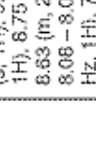
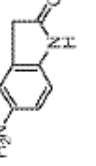
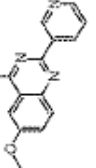
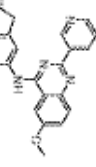
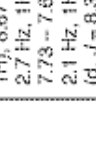
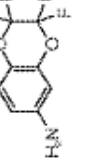
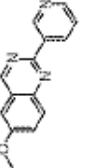
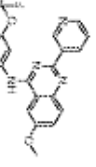
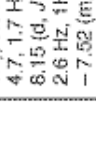
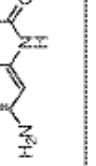
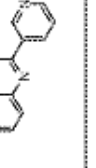
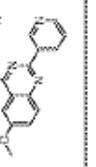
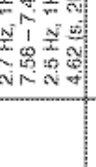
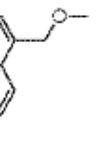
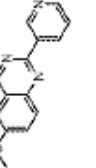
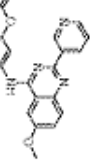
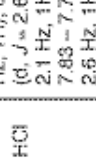
299				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.42 – 9.34 (m, 1H), 8.61 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 – 8.47 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 4H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
300				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.17 – 9.06 (m, 1H), 8.53 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
301				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.69 – 8.59 (m, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
302				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.18 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

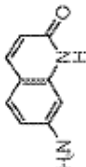
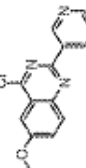
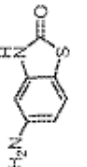
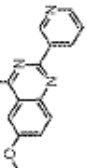
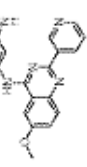
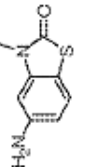
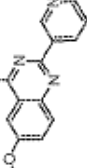
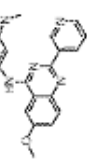
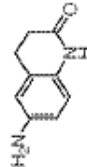
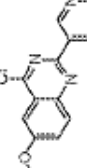
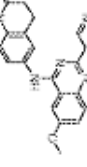
303				¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.86 (s, 1H), 9.60–9.56 (m, 1H), 8.72–8.67 (m, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.26–8.21 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	>98	GI
304				¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.96 (s, 1H), 9.51–9.45 (m, 1H), 8.68–8.59 (m, 2H), 8.57–8.52 (m, 1H), 8.02–7.86 (m, 3H), 7.87–7.80 (m, 1H), 7.58–7.46 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).	DMSO	>98	GI
305				¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.94 (s, 1H), 9.51–9.43 (m, 1H), 8.68–8.56 (m, 2H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	GI
306				¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.72 (s, 1H), 9.52–9.47 (m, 1H), 8.67–8.60 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.55–7.43 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.99–2.86 (m, 4H), 2.15–2.04 (m, 2H).	DMSO	>98	GI

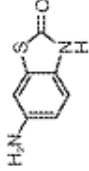
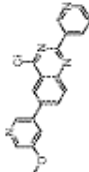
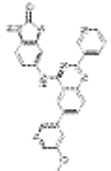
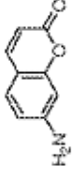
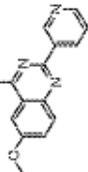
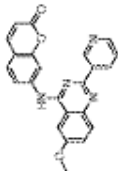
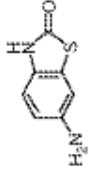
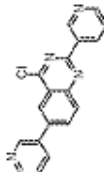
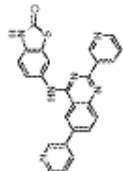
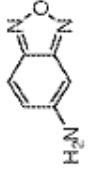
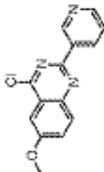
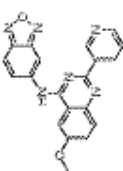
307					¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 9.37 – 9.31 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 9.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H).	DMSO	>98	G1
308				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.50 – 9.44 (m, 1H), 8.94 – 8.87 (m, 1H), 8.83 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
309				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.54 – 8.43 (m, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
310				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 3H), 7.94 – 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

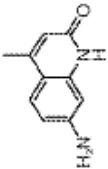
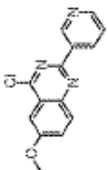
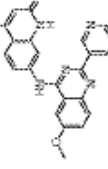
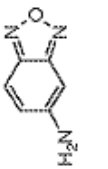
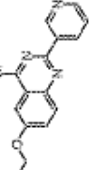
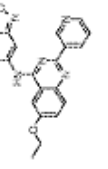
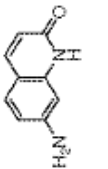
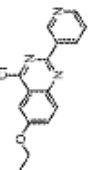
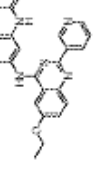
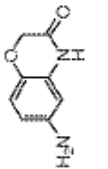
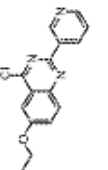
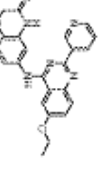
311				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20–8.15 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.3, 5.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
312				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93–8.87 (m, 1H), 8.86–8.78 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99–7.89 (m, 2H), 7.78–7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H).	DMSO	>98	G1
313				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.46–9.39 (m, 1H), 9.10–9.01 (m, 1H), 8.97–8.88 (m, 2H), 8.86 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.63–8.55 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04–7.90 (m, 4H), 7.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H).	DMSO	>98	G1
314				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

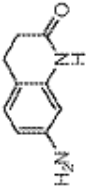
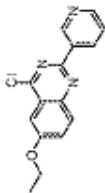
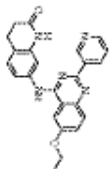
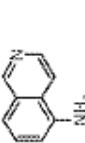
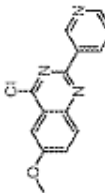
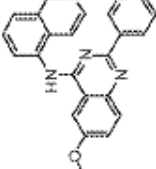
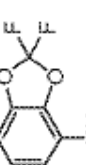
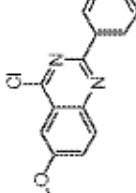
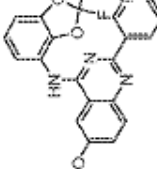
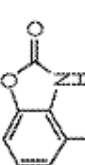
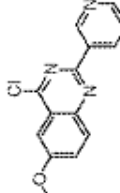
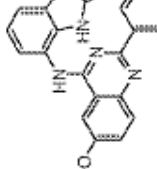
315				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1
316					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.60 – 9.52 (m, 1H), 8.75 – 8.63 (m, 2H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 6.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
317					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.53 – 9.45 (m, 1H), 8.81 – 8.70 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
318					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 9.57 – 9.48 (m, 1H), 8.72 – 8.58 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
319					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.52 – 9.44 (m, 1H), 8.71 – 8.59 (m, 2H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)

320					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.58 – 9.51 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.71 – 8.63 (m, 2H), 8.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
321					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.51 – 9.45 (m, 1H), 8.67 – 8.57 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 2H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
322					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.54 – 9.45 (m, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
323					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.55 – 9.49 (m, 1H), 8.69 – 8.62 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
324					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.58 – 9.51 (m, 1H), 8.92 – 8.84 (m, 1H), 8.80 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.75 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)

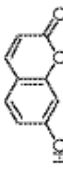
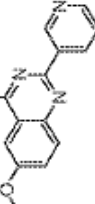
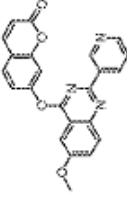
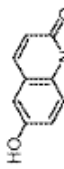
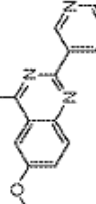
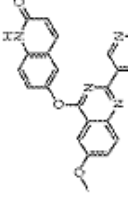
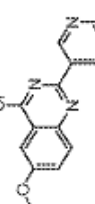
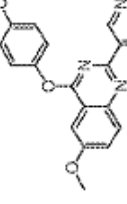
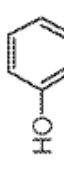
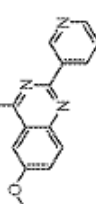
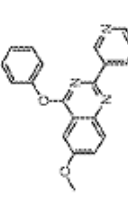
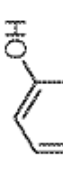
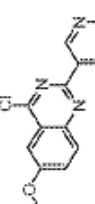
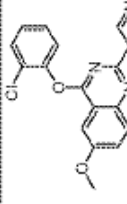
325				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 – 8.86 (m, 1H), 8.78 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
326				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.59 – 9.51 (m, 1H), 8.94 – 8.86 (m, 1H), 8.81 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
327				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.57 – 9.50 (m, 1H), 9.07 – 8.98 (m, 1H), 8.88 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
328				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 – 8.95 (m, 1H), 8.92 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)

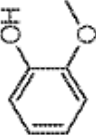
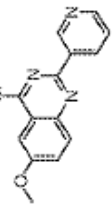
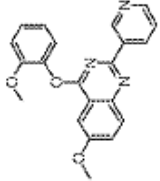
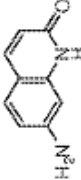
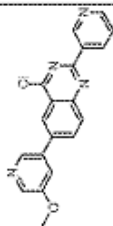
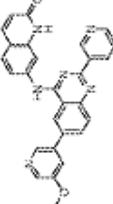
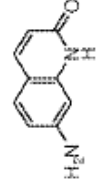
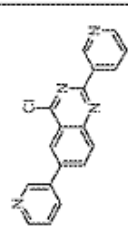
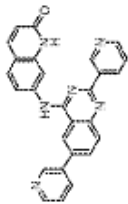
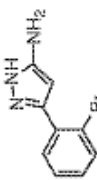
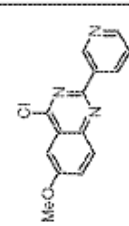
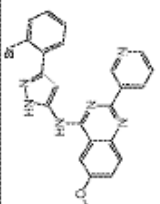
329				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
330				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.05 - 8.97 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 3H), 8.00 - 7.87 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
331				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.43 - 9.35 (m, 1H), 9.31 - 9.21 (m, 1H), 9.04 - 8.93 (m, 1H), 8.98 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
332				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.09 - 9.01 (m, 1H), 8.90 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 2H), 8.14 (dd, J = 9.6, 0.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)

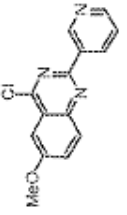
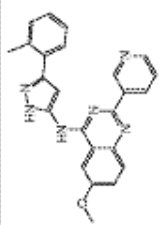
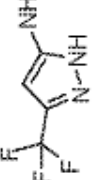
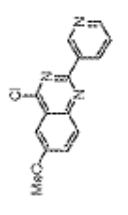
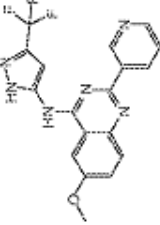
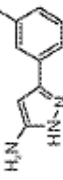
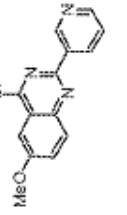
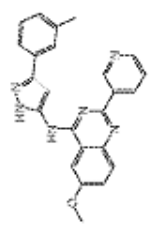
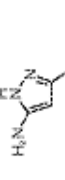
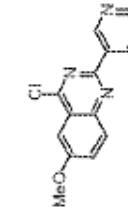
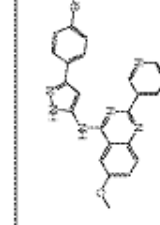
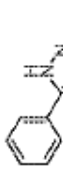
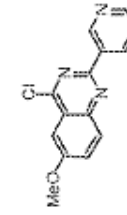
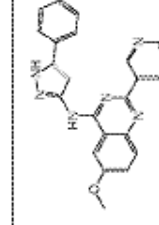
333				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.45 (d, J = 1.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
334				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 – 9.02 (m, 1H), 8.90 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.63 – 8.59 (m, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 3H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
335				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.62 – 9.52 (m, 1H), 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 2H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
336				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)

337				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1 (0.1 N HCl añadido)
338					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.50 – 9.39 (m, 1H), 9.03 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.24 (m, 1H), 6.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	J2
339					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	J2
340					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.54 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.90 – 8.86 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	>98	J2

341				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.54–9.49 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69–8.62 (m, 2H), 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91–7.95 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	J2
342				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.34–9.27 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.51–8.44 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	J2
343				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.50–8.43 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	DMSO	>98	J2
344				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34–9.28 (m, 1H), 8.81–8.75 (m, 1H), 8.74–8.65 (m, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80–7.72 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 usando DMF en lugar de THF

345				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.35 – 9.29 (m, 1H), 8.87 – 8.78 (m, 2H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente
346				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 9.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.88 – 8.78 (m, 2H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente
347				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 – 9.28 (m, 1H), 8.87 – 8.67 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente
348				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 – 8.67 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 4.02 (d, J = 3.9 Hz, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente
349				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 – 8.64 (m, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente

350				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.87 – 8.79 (m, 1H), 8.77 – 8.67 (m, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).	DMSO	>98	G12 A temperatura ambiente
351				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.26 – 9.21 (m, 1H), 9.20 – 9.12 (m, 1H), 8.99 – 8.86 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 2H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (s, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
352				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.58 – 9.50 (m, 1H), 9.46 – 9.39 (m, 1H), 9.27 – 9.18 (m, 1H), 9.01 – 8.92 (m, 2H), 8.88 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 8.09 – 8.01 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 6.47 (d, J = 9.5 Hz, 1H).	DMSO	>98	G1
353				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

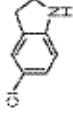
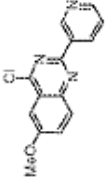
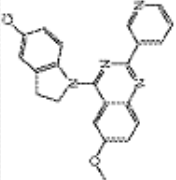
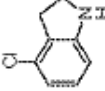
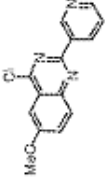
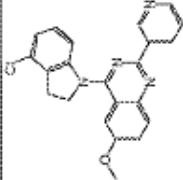
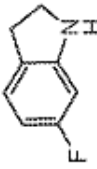
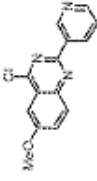
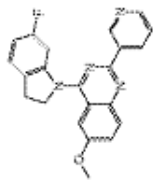
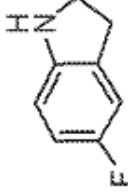
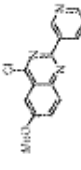
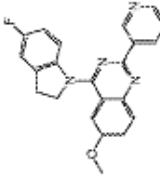
354				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
355				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
356				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 – 7.93 (m, 2H), 7.76 – 7.54 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
357				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.21 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.02 – 8.95 (m, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
358				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.65 – 9.55 (m, 1H), 8.93 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.78 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

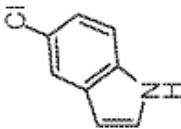
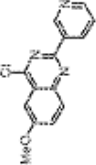
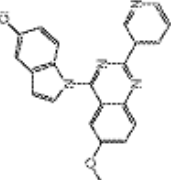
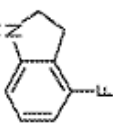
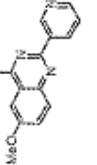
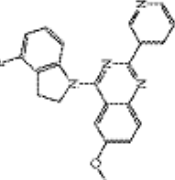
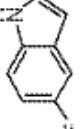
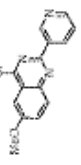
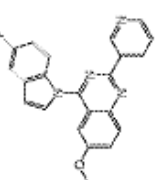
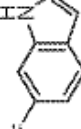
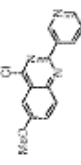
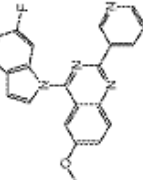
359			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.01 – 8.94 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 – 7.98 (m, 2H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
360			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
361			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 3.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1
362			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.21 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 – 9.06 (m, 1H), 8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 2H), 7.70 – 7.51 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
363			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 – 7.85 (m, 4H), 7.67 – 7.54 (m, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 3H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

364			2 HCl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 4H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	GI
365			2 HCl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.06 – 8.99 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	>98	GI
366			2 HCl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.01 (d, J = 11.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	GI
367			2 HCl		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	DMSO	>98	GI

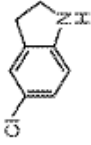
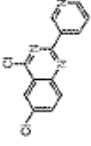
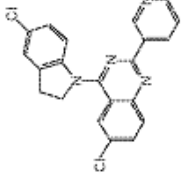
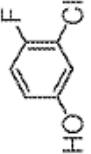
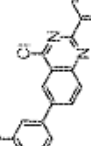
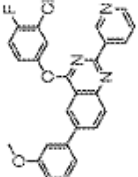
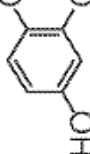
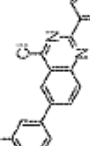
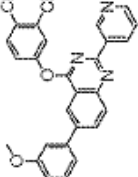
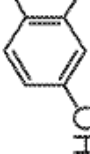
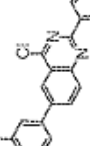
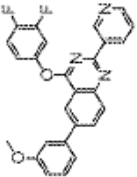
368			2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
369			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.33 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 3H), 8.13 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
370			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (m, 5H), 7.63 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
371			2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.29 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G1

372			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1
373			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1
374			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.90 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).	DMSO	>98	G1
375			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.13 (s, 1H), 11.88 (m, 1H), 9.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (m, 9H), 5.23 (s, 2H).	DMSO	>98	J NaOEt, P(OAc) ₂ , Tetrafluoroborate de tri- butylfosforo, Tolueno
376			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (m, 9H), 5.21 (s, 2H).	DMSO	>98	J NaOEt, P(OAc) ₂ , Tetrafluoroborate de tri- butylfosforo, Tolueno

377				2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.30 – 9.21 (m, 1H), 9.01 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8
378				2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.26 – 9.18 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.36 – 3.17 (m, 5H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
379				2 HCl	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.26 – 9.18 (m, 1H), 8.99 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.18 – 8.02 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
380				2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.10 – 7.93 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8 a 50°C

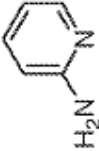
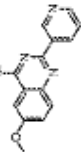
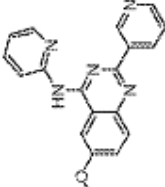
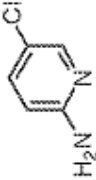
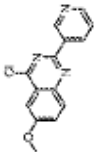
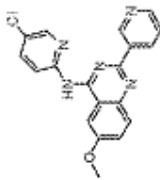
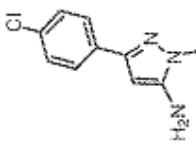
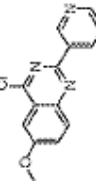
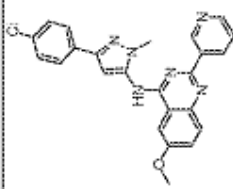
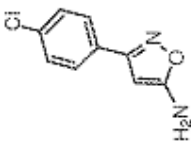
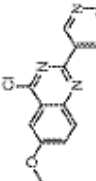
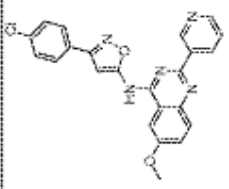
381				HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.15 – 9.06 (m, 1H), 8.91 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
382				HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.05 – 8.98 (m, 1H), 8.20 – 8.02 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
383				2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 – 9.09 (m, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.31 – 8.16 (m, 2H), 8.08 – 7.93 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
384				2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.23 – 9.09 (m, 1H), 8.94 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.73 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 a 50°C

385			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.31 (m, 3H), 7.00 – 6.78 (m, 1H), 4.69 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
386			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 4.86 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
387			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 4.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 – 3.28 (m, 1H), 3.27 – 3.05 (m, 1H).	DMSO	>98	G8 a 50°C
388			2 HCl	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.31 – 9.19 (m, 1H), 9.00 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.21 – 8.02 (m, 2H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	>98	G8 a 50°C

389				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.25 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 5.5, 1.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 8.11 – 7.96 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H).	DMSO	>98	G8 a 30°C
390				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF
391				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF
392				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 8.93 – 8.82 (m, 2H), 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF

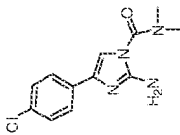
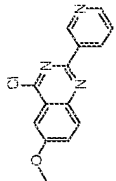
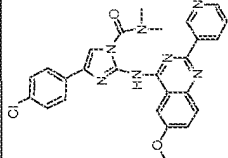
393			HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.90 – 8.69 (m, 2H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF
394			HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 – 9.29 (m, 1H), 8.75 – 8.64 (m, 2H), 8.60 – 8.48 (m, 1H), 8.47 – 8.32 (m, 1H), 8.21 – 8.01 (m, 2H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.34 (m, 4H), 7.13 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF
395			HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.61 – 8.54 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H).	DMSO	>98	G8 con DMF en lugar de THF
396			HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.90 – 8.69 (m, 2H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	G12

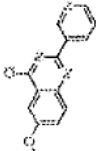
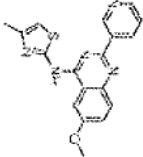
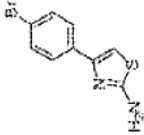
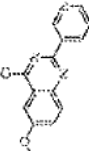
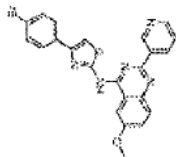
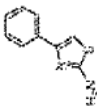
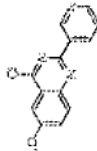
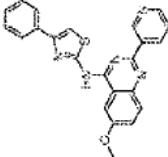
397				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 5.34 (s, 2H).	DMSO	>98	Método G1
398					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 9.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.5, 5.4 Hz, 2H), 7.68 – 7.41 (m, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 8H), 7.39 – 7.19 (m, 1H), 5.30 (s, 2H).	DMSO	>98	Método G1
399					¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.52 (s, 1H), 9.78 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.91-8.88 (m, 1H), 8.74 (dd, J = 4.74, 1.60 Hz, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.06 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 6.56 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G13
400				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.80-12.40 (br, 1H), 9.77 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.36, 1.40 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.97 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	G13

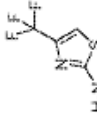
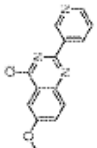
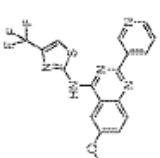
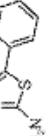
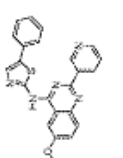
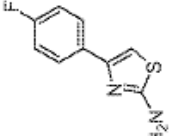
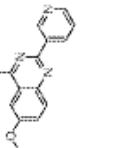
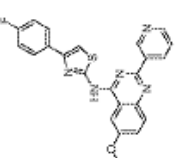
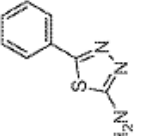
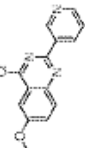
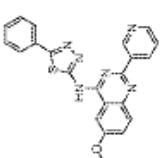
401				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.14 (brs, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 7.96 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.72 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.09 (brt, J = 7.16 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.80, 2.48 Hz, 1H), 7.34 (brt, J = 6.52 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	J2
402				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.69 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 5.16, 1.40 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 2.64, 0.52 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.92, 2.68 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 9.08, 2.68 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO		J2
403				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 4.60 Hz, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	J2
404				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.81 (brs, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.14 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.00 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2

405				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 11.80 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H), 9.04 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 8.88 (brs, 1H), 8.14 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.84 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.99 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2
406				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 10.31 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2
407				2 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.89 (brs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.92 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	J2
408				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 10.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.76 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 9.16, 2.68 Hz, 1H), 7.44 (brt, J = 7.40 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2 Temperatura a 100°C

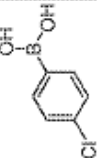
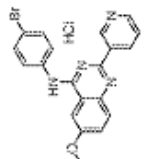
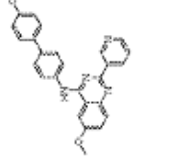
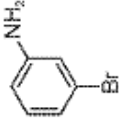
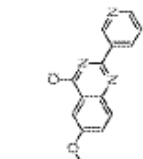
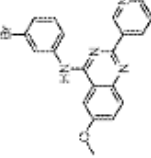
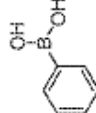
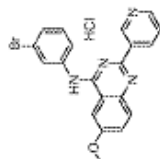
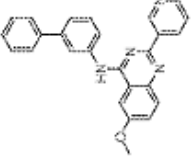
409				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.44 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.84 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 2H), 7.44 (brd, J = 7.32 Hz, 2H), 7.15 (brt, J = 7.56 Hz, 2H), 7.00 (brt, 7.40 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2 Temperatura a 100°C
410				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.13 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 8.53 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 7.93-7.82 (brm, 4H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.35-7.31 (brm, 2H), 4.00 (s, 3H). The 1H of HCl was not observed.	DMSO	>98	J2 Temperatura a 100°C
411					¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.54 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.89 (brd, J = 8.96 Hz, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H). The 1H of NH- was not observed.	DMSO	>98	J2 Temperatura a 100°C
412				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.70 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.85 (brd, J = 4.44 Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 9.00, 2.64 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). The 1H of HCl and NH- were not observed.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C

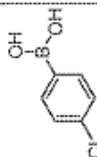
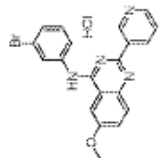
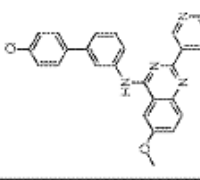
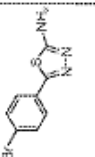
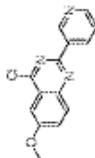
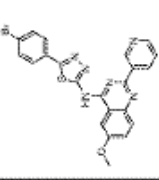
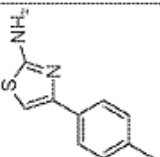
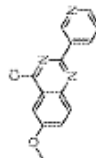
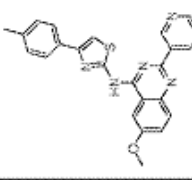
413					¹H NMR (CDCl₃) ppm 15.18 (bs, 1H), 9.57 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.80, 1.56 Hz, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 4H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.88, 2.96 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).	CDCl ₃	>98	J2 Temperatura a 100°C

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Sal Tipo	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	Tempo de Retención	Método LC/MS
414				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.72 (s, 1H), 9.16 (brs, 1H), 8.93 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 8.14 (br, 1H), 7.96 (brm, 2H), 7.63 (dd, J = 9.08, 2.56 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). El 1H de 2HCl y NH no se observaron.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		
415				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.60 (brs, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.35 (brd, J = 2.66 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H de HCl no se observó.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		
416				HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.80-12.40 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 3.88 Hz, 1H), 8.36 (brd, J = 2.64 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.08, 2.64 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H de HCl no se observó.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		

417				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.80 (s, 1H), 9.74 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.01 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.64 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). -El 1H de HCl no se observó.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		
418				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.60 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.16, 1.44 Hz, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.77-7.75 (br, 2H), 7.62 (dd, J = 9.08, 2.72 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H). El 1H de HCl no se observó.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		
419				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.56 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.83 (br, J = 6.60 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H). El 1H de HCl no se observó.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		
420				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.74 (s, 1H), 9.04 (d, J = 6.68 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.05 (brs, J = 7.44 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.67-7.59 (m, 4H), 4.00 (s, 3H). -El 1H de HCl y NH no se observaron.	DMSO	>98	G12 Temperatura a 100°C		

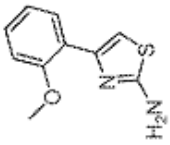
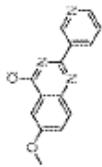
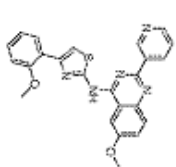
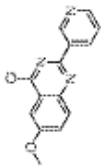
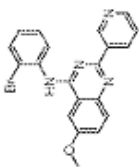
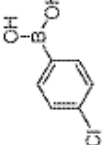
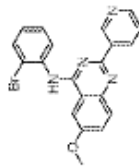
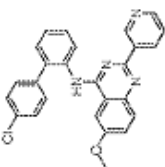
421									

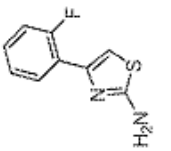
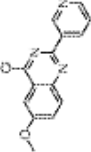
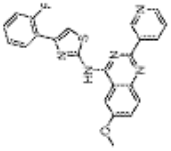
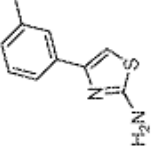
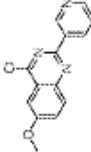
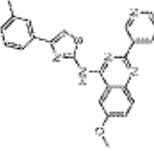
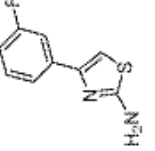
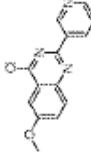
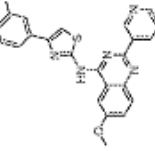
424				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.30-10.15 (br, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.04 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.65-7.59 (brm, 1H), 7.55 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	33			
425				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.91 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.56 Hz, 2H), 8.31 (t, J = 1.88 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G1			
426				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.25 (br, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.89 (brs, 1H), 8.88 (brs, 1H), 8.22 (brs, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.98-7.92 (brm, 2H), 7.80-7.70 (brm, 3H), 7.63-7.69 (brm, 2H), 7.55-7.50 (brm, 3H), 7.41 (m, 1H), 4.00 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃ a 120 °C			

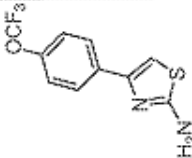
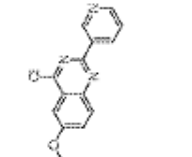
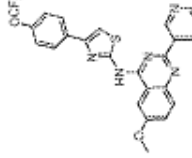
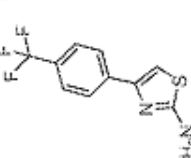
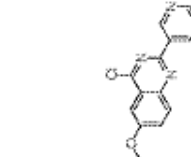
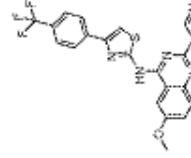
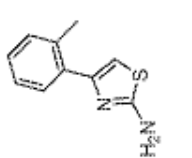
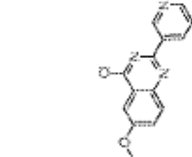
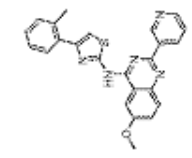
427				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.31 (br, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.92 (brd, J = 7.44 Hz, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.22 (brs, 1H), 8.12 (brd, J = 2.28 Hz, 1H), 8.00-7.93 (brm, 2H), 7.83-7.77 (brm, 3H), 7.64-7.54 (brm, 5H), 4.01 (s, 3H) . El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	33 usando Na ₂ CO ₃ en lugar de K ₂ CO ₃		
428				4 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.73 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 3.72 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.01-7.96 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 9.08, 2.64 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H) . El 1H del 4HCl y NH- no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		
429				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.60 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.20, 1.20 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.28 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) . El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		

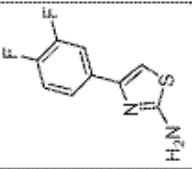
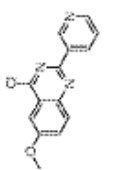
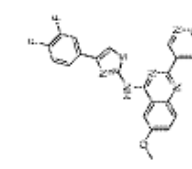
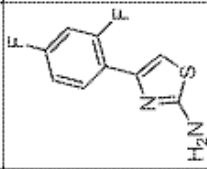
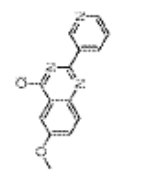
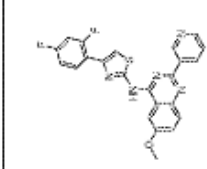
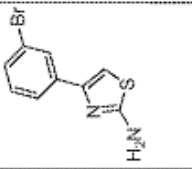
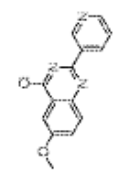
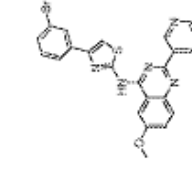
430				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.70-12.40 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.27 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.24 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 1.80 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 4H), 7.63 (dd, J = 9.08, 2.68 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H de 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃			
431				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.57 (br, 1H), 9.80 (brs, 1H), 9.04 (d, J = 7.36 Hz, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 7.99 (brd, J = 7.28 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.76 (brm, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). El 1H de 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃			
432				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.40 (br, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 8.66 (brd, J = 8.20 Hz, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.87 (brd, J = 9.28 Hz, 1H), 7.78 (brm, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 3.91 (s, 3H). El 1H de 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃			

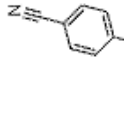
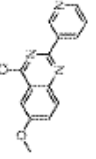
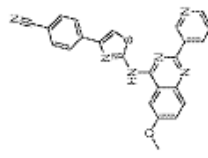
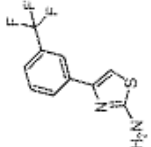
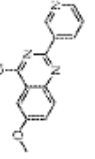
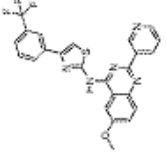
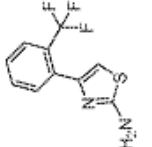
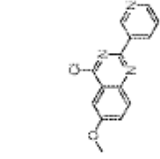
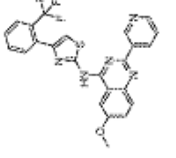
433			HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.34 (br, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.40-8.20 (br, 1H), 7.92 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 9.08, 2.72 Hz, 1H), 6.95 (br, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.54-1.23 (m, 5H). El 1H del HCl se observó.	DMSO	>98	GL3 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		
434			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.58 (br, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.19 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.16 Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	GL3 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		
435			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.80-12.40 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.44 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.08 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.28 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.92 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	GL3 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		

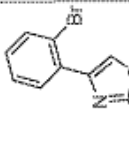
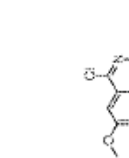
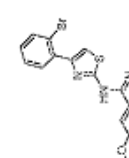
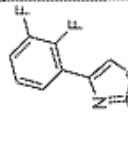
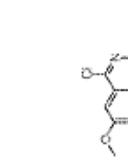
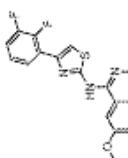
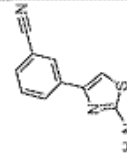
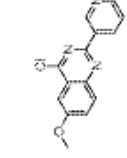
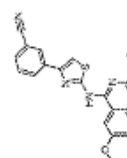
436				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.52 (br, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.68 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃		
437					1H NMR (DMSO-d6) ppm 9.94 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.72, 1.68 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.04, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	>98	G13 usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃ a 120 °C		
438				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 10.48 (br, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.83 (brd, J = 3.68 Hz, 1H), 8.70 (brd, J = 7.36 Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.91 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	J3 usando Na ₂ CO ₃ en lugar de K ₂ CO ₃		

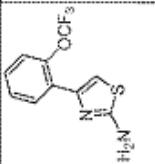
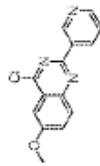
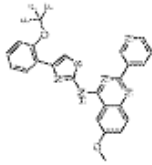
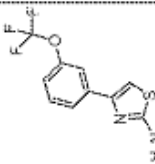
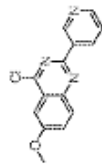
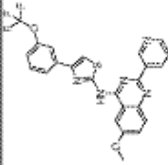
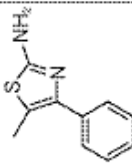
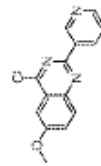
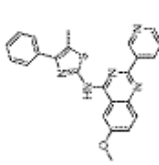
439				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.60 (br, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.17 (d, 1 = 7.96 Hz, 1H), 8.88 (d, 1 = 4.20 Hz, 1H), 8.35 (d, 1 = 2.60 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, 1 = 9.08 Hz, 1H), 7.91-7.88 (brm, 1H), 7.74 (d, 1 = 2.48 Hz, 1H), 7.63 (dd, 1 = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.36 (brm, 2H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C		
440				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.60-12.45 (br, 1H), 9.79 (d, 1 = 1.52 Hz, 1H), 9.15 (d, 1 = 8.36 Hz, 1H), 8.88 (d, 1 = 5.04 Hz, 1H), 8.35 (d, 1 = 2.44 Hz, 1H), 7.96 (d, 1 = 9.12 Hz, 1H), 7.89 (brt, 1 = 7.68 Hz, 2H), 7.82 (brm, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (dd, 1 = 9.12, 2.44 Hz, 1H), 7.37 (t, 1 = 7.64 Hz, 1H), 7.19 (d, 1 = 7.48 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C		
441				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.60 (br, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.25 (d, 1 = 8.08 Hz, 1H), 8.93 (d, 1 = 4.28 Hz, 1H), 8.34 (d, 1 = 2.60 Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 5H), 7.63 (dd, 1 = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.21 (m, 1H). El 1H del HCl se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C		

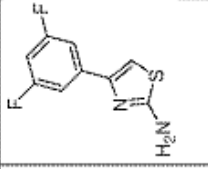
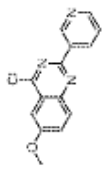
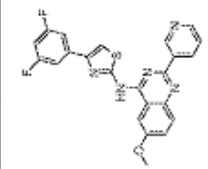
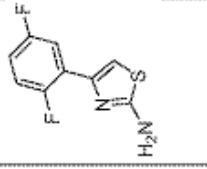
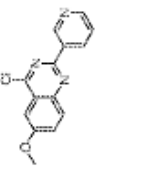
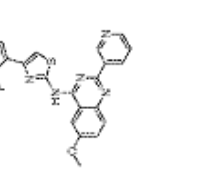
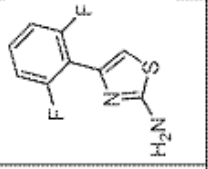
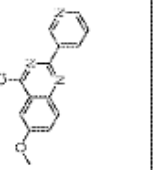
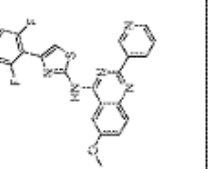
442				2 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.66 (brs, 1H), 9.78 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.20, 1.40 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.56 Hz, 1H), 7.49 (brd, J = 8.84 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C		
443				2 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.64 (br, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C		
444				2 HCl	1H NMR (MeOD-d4) ppm 9.79 (s, 1H), 9.37 (br, 1H), 8.49 (dd, J = 5.28, 1.32 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.16, 2.72 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.12 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	MeOD	>98	a G13		

445				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.59 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.16, 1.48 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 4H), 7.64 (dd, J = 2.60 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
446				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.61 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.27-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.02 (s, 1H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
447				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.57 (br, 1H), 9.77 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.16, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 1.76 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.84, 1.12 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

448				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.62 (br, 1H), 9.77 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.00, 1.56 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.86-7.83 (brm, 1H), 7.63 (dd, J = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó. .	DMSO	>98	G13			
449				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.56 (brs, 1H), 9.79 (brs, 1H), 9.11 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.34 (brs, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.71 (brd, J = 5.00 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.48 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C			
450				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.63 (br, 1H), 9.80 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.20, 1.36 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.88 (brd, J = 7.72 Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13 a 100 °C			

451				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.70 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.00 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
452				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.64 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 3.88 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.64 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
453				2 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.62 (br, 1H), 9.77 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.36, 1.48 Hz, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

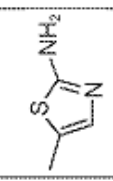
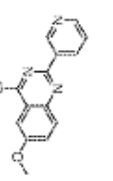
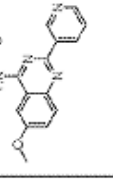
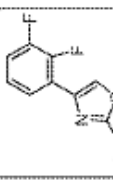
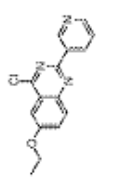
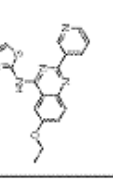
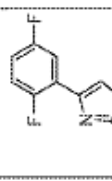
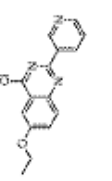
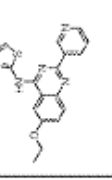
454				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.65 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.36 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.97 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.02 (s, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
455				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.52 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.72 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.03 (brs, 2H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
456				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.45 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.15 (br, 1H), 8.89 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 8.30 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.90 (brm, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 9.08, 2.64 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

457				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.55 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 5.04, 1.56 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.72 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
458				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.55 (br, 1H), 9.77 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 5.08, 1.48 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.89-7.86 (brm, 1H), 7.83 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.08, 2.60 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.02 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
459				HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.66 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.56 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

460			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.73 (s, 1H), 9.17 (brs, 1H), 8.92 (dd, J = 5.16, 1.4 Hz, 1H), 8.30-8.10 (br, 1H), 7.97 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.04, 2.72 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.16 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.60 Hz, 6H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
461			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.80-12.20 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.28, 1.32 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.07-8.03 (brm, 1H), 7.95 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 9.12, 2.64 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (brs, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
462			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.80-12.20 (br, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.19 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.95 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.08, 2.68 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.09 (brs, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.96 (brs, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

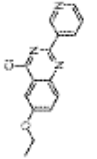
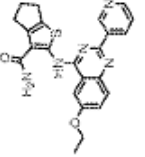
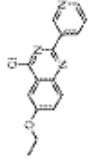
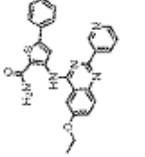
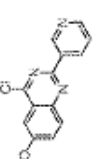
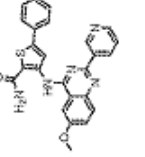
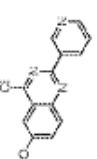
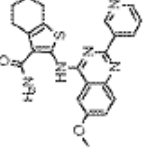
463				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.50 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.96 (brd, J = 4.68 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.96 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.70 (brm, 2H), 7.63 (dd, J = 9.20, 2.68 Hz, 1H), 7.51 (brm, 2H), 7.41 (brm, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.02 (q, J = 7.40 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.40 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	GL3		
464				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.53 (br, 1H), 9.78 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.00 (brm, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.52 (brm, 2H), 7.43 (t, J = 7.40 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H). El 1H del 2HCl no se observó. La porción CH del grupo iPr no se observó debido al solapamiento del pico del H₂O.	DMSO	>98	GL3		
465				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.59 (brs, 1H), 9.77 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.69 (brd, J = 7.12 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.36 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.24 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	GL3		

466			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.96 (brs, 1H), 9.74 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.96 Hz, 1H), 8.31 (brd, J = 2.64 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.87 (brm, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 9.12, 2.62 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.04 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
467			HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.63 (br, 1H), 9.76 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.28, 1.36 Hz, 1H), 8.32 (brd, J = 2.60 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.12, 2.60 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 6.88 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.88 Hz, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
468			2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.58 (brs, 1H), 9.76 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 9.27 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.20, 1.32 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 2H), 4.29 (q, J = 6.88 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.88 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

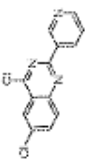
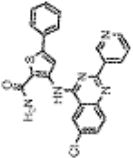
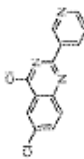
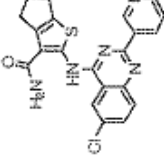
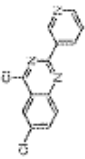
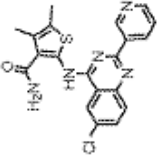
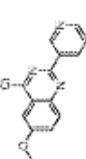
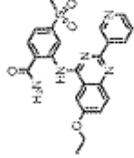
469				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.72 (s, 1H), 9.13 (brd, J = 5.32 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 3.52 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.95 (brd, J = 9.08 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (brs, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). El 1H del 2HCl y NH₂ no se observaron.	DMSO	>98	G13		
470				HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.58 (brs, 1H), 9.76 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 5.12, 1.48 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.94 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.930-7.90 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.08, 2.40 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.00 Hz, 3H). El 1H del HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
471				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.53 (brs, 1H), 9.73 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.32, 1.36 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 8.05-8.02 (brm, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.93 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.08, 2.6 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 4.27 (q, J = 6.92 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.92 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

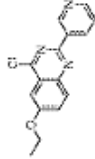
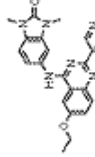
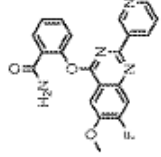
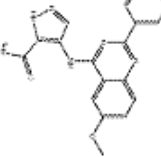
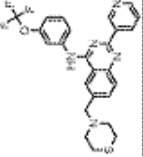
472				3 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.61 (brs, 1H), 9.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.24, 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.05-8.01 (brm, 1H), 7.95 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.08, 2.52 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.28 (q, J = 6.92 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.92 Hz, 3H). El 1H del 3HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
473				2 HCl	¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.63 (brs, 1H), 9.78 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.24 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.16 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 3H), 7.96 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.08, 2.52 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.44 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.96 Hz, 3H). El 1H del 2HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		
474					¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.68 (s, 1H), 9.73 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 8.87-8.84 (m, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.93 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.08 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.08 Hz, 3H).	DMSO	>98	G13		

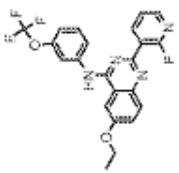
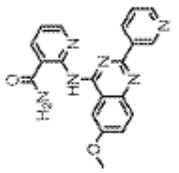
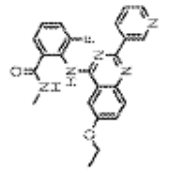
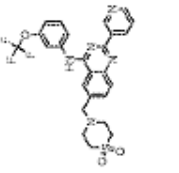
475			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.99 - 8.76 (m, 2H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.75 (m, 3H), 7.67 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H).	DMSO	98	G1	381 (M+1)	2.07	Método A (Ácido fórmico)
476			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 4H), 7.41 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1	468.1 (M+1)		Método C
477			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.38 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1	482.1 (M+1)		Método C
478			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	392.1 (M+1)		Método C

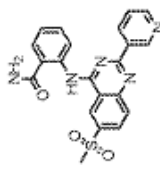
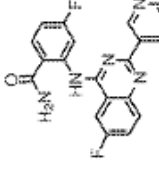
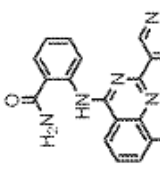
479			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 - 6.62 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 21.9 Hz, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1	432.1 (M+1)	Método C
480			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.00 - 7.79 (m, 3H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.62 - 7.38 (m, 9H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	468.1 (M+1)	Método C
481			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 - 8.61 (m, 2H), 7.90 (s, J = 15.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 - 7.40 (m, 6H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).	DMSO	99	Método G1	454.1 (M+1)	Método C
482			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.70 (s, 1H), 9.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.78 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.78 (s, 4H).	DMSO	99	Método G1	432.1 (M+1)	Método C

483			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.64 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.18 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	446.1 (M+1)	Método C
484			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 9.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1	422.1 (M+1)	Método C
485			HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	390.1 (M+1)	Método C
486			2 HCl	¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).	DMSO	99	Método G1	382.5 (M+1)	Método C

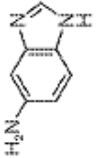
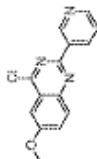
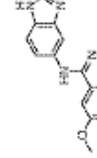
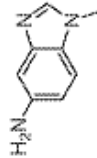
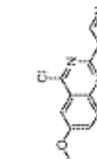
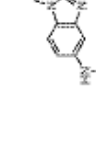
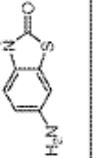
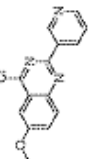
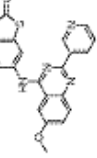
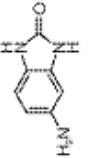
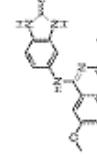
487			2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.82 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H).	DMSO	99	Método G1	458.4 (M+1)		Método C
488			2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.71 (m, 4H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.85 (d, J = 22.5 Hz, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 2H).	DMSO	93	Método G1	422.4 (M+1)		Método C
489			2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	DMSO	94	Método G1	410.3 (M+1)		Método C
490				¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 9.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.90 - 8.78 (m, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	464.2 (M+1)		Método C

491			¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	99	Método G1	427.5 (M+1)		Método C
492			¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, H).	DMSO	99	Método F5, G1.3	391.1 (M+1)		Método C
493			¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	99	Método G1.4	362.4 (M+1)		Método C
494			¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 3H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 8H).	DMSO	95	Método G1	498.1 (M+1)	t = 2.128 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)

495					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.71 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H).	DMSO	95	Método G1	402.0 (M+1)	t = 1.746 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
496					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.38 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.67 – 8.60 (m, 3H), 8.24 – 8.10 (m, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	95	Método J1	373.0 (M+1)	t = 1.523 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
497		ZnCl ₂			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1	418.2 (M+1)	1.782 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
498					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 – 8.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 3H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.98 (s, 4H).	DMSO	95	Método G1	530.0 (M+1)	1.856 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)

499		2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.19 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 16.0, 10.4 Hz, 3H), 7.74 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1	420.1 (M+1)	t = 1.478 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
501		HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.46 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 - 7.91 (m, 4H), 7.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 6.9 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1	378.1 (M+1)	t = 1.873 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
502			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.72 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1	358.0 (M+1)	t = 1.544 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)

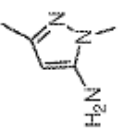
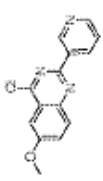
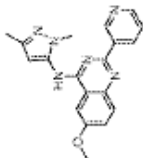
503			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.34 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1	378.0 (M+1)	t = 1.780 min	Método B (NH ₄ HCO ₃)
504		HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.48 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 – 8.80 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1	396.1 (M+1)		Método C
505			¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 15.71 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.59 – 9.51 (m, 1H), 8.73 – 8.62 (m, 2H), 8.60 – 8.54 (m, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 2H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G1			
506			¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.77 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.55 – 9.46 (m, 1H), 8.73 – 8.60 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (HCl 0,1 N añadido)			

507				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.70 – 8.60 (m, 2H), 8.27 – 8.16 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
508				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.50 – 9.47 (m, 1H), 8.66 – 8.61 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
509				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.47 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 – 8.60 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (HCl 0,1 N añadido)		
510				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.53 – 9.48 (m, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (HCl 0,1 N añadido)		

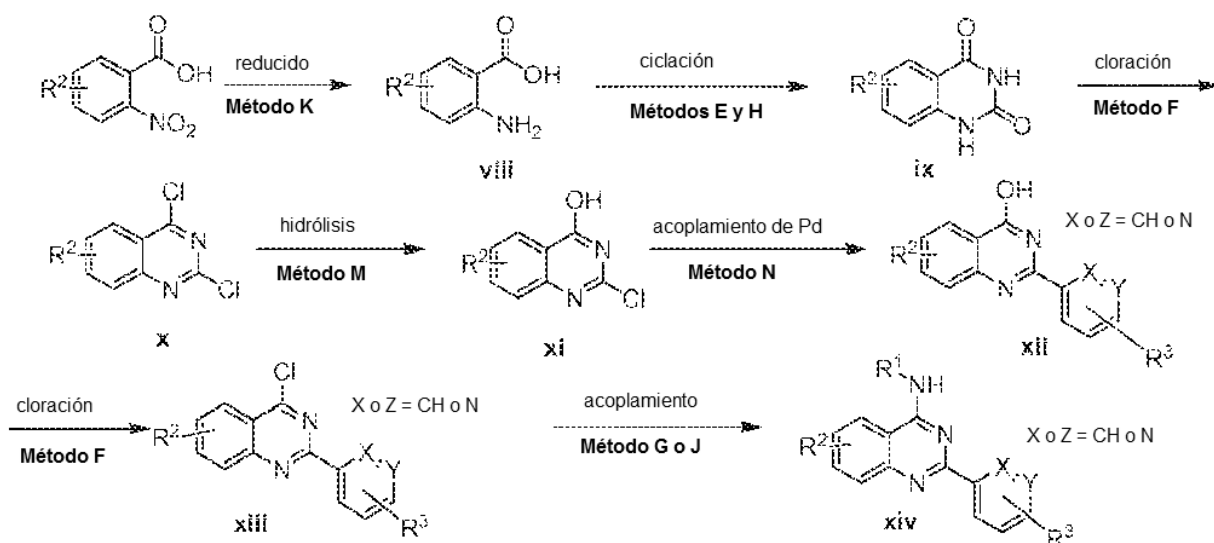
511				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 2H), 8.39 – 8.36 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	32		
512				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.48 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 – 8.61 (m, 2H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
513				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.49 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 – 8.60 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	32		
514				¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.98 – 8.91 (m, 1H), 8.89 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	G1	2 HCl	

515				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.90 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.97 – 8.89 (m, 1H), 8.85 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	>98	G1 (HCl 0,1 N añadido)		
516					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.53 – 9.50 (m, 1H), 8.68 – 8.63 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
517				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.05 – 8.97 (m, 1H), 9.05 – 8.95 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 3H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.98 (d, J = 9.2 Hz, 3H).	DMSO	>98	G1		
518				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.06 – 6.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		

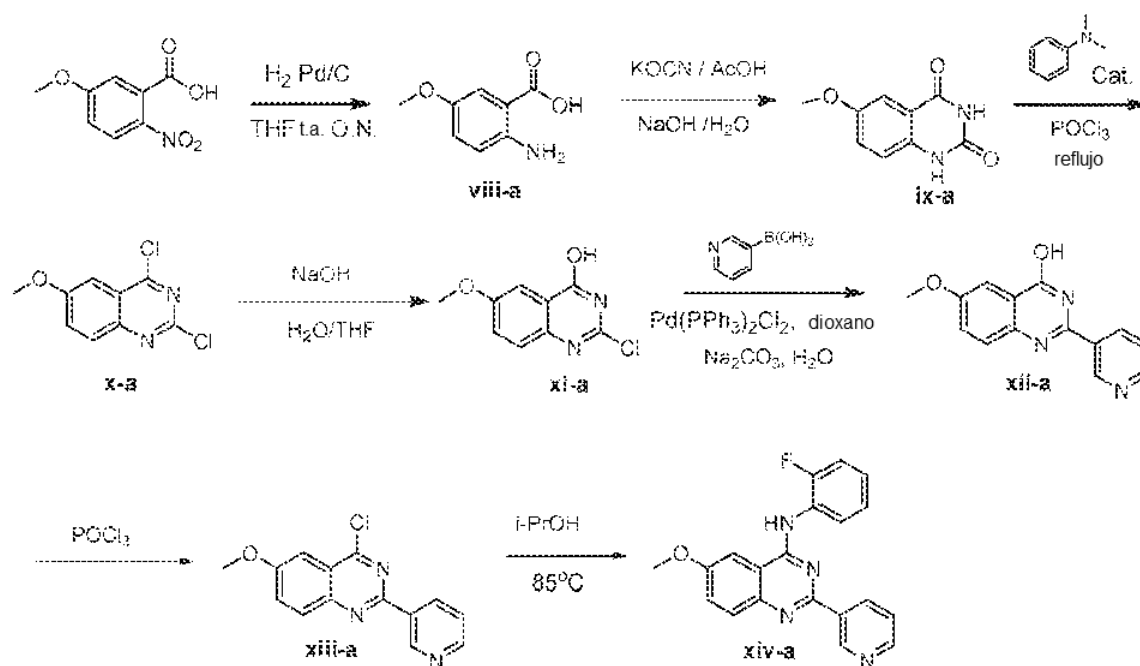
519			2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.95 – 8.78 (m, 2H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.54 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
520			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	>98	G1		
521			HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	DMSO	>98	G1		
1758			3HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 13.00-12.40 (br, 1H), 9.79 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.32, 1.44 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.24 Hz, 1H), 8.37 (brd, J = 2.56 Hz, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.12, 2.68 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.03 (s, 3H). El 1H del 3HCl no se observó.	DMSO	>98	G13		

1759				3HCl		¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.35 (br, 1H), 9.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.16, 2.56 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). El 1H del 3HCl no se observó.	DMSO	>98	32		

Esquema 6: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xiv



5 Esquema 7: Síntesis Representativa de piridina de fórmula xiv-a (véase el Esquema 6)



Método K: Ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (viii-a) Ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (30,0 g, 152,2 mmol) se hidrogenó sobre Pd/C (10%, 300 mg) en THF (250 mL) a temperatura ambiente bajo un globo de H₂. La mezcla se agitó durante 18 h. Después de completarse la reacción, el catalizador se separó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar 25,0 g de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en forma de un sólido pardo (98%). LCMS m/z = 168,1 (M + 1), 150,1 (M-17) (Método B) (tiempo de retención = 0,53 min) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H).

Método H: 6-metoxiquinazolina-2,4 (1H, 3H)-diona (ix-a) Ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (13,0 g, 77,8 mmol, 1,0 eq) se suspendió en agua (200 mL) y ácido acético glacial (5,2 mL) a 35°C. Se añadió gota a gota una disolución recién preparada de cianato de potasio (8,21 g, 101,4 mmol, 1,3 eq.) en agua (86 ml) a la mezcla agitada. Después de 4 h se añadió en porciones NaOH (104,0 g, 2,600 ml, 33,4 eq.), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 40°C. Se obtuvo una disolución transparente momentáneamente antes de formarse un precipitado. Después de enfriar, el precipitado se separó por filtración y se disolvió en agua caliente, que se acidificó a pH 5. El precipitado se recogió y se lavó con agua, se secó por liofilización para proporcionar 9,63 g de 6-metoxiquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona en forma de un sólido blanco (65%). LCMS m/z = 193,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,22 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,26 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,77 (s, 3H).

Método F1: 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (x-a) A una mezcla de 6-metoxiquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona (9,63 g, 50,2 mmol) en POCl₃ (150 mL) se añadió N,N-dimetilanilina (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, POCl₃ se separó a vacío, y el residuo se añadió a hielo-agua lentamente. El pH se ajustó a ~ 7 por adición lenta de NaHCO₃ (sat.) a 0°C y, a continuación, se formó un precipitado. Se recogió el sólido y se secó a vacío para dar 11,2 g de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina con un rendimiento de 98% en forma de un sólido pardo. LCMS m/z = 229,1, 231,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,87 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Método M: 2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-ol (xi-a) Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (4,20 g, 18,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 mL) y H₂O (60 mL) se trató con NaOH (4,00 g, 100 mmol, 5,4 eq.). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 h. El color de la reacción se volvió verde oscuro y luego se formó un precipitado. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró hasta 60 mL. El pH se ajustó luego a 6 mediante la adición de HCl 2 N en agua. Se recogió el precipitado y se secó a vacío para dar 4,00 g de 2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-ol en forma de un sólido de color gris (98%). LCMS m/z = 211,1, 213,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,11 min).

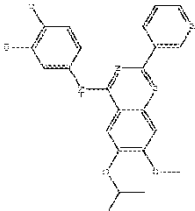
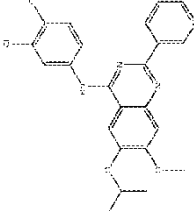
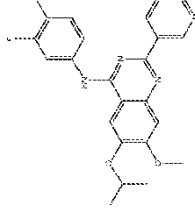
Método N: 6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (xii-a) A una mezcla de 2-cloro-6-metoxiquinazolin-4-ol (1,20 g, 5,7 mmol, 1,0 eq.), ácido piridin-3-ilborónico (1,27 g, 8,6 mmol, 1,5 eq.), K₂CO₃ (2,37 g, 17,1 mmol, 3,0 eq.) en dioxano (100 mL) y H₂O (10 mL) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (230 mg, 0,29 mmol, 0,05 eq.) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 105°C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre H₂O (30 mL) y acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación, se obtuvo el producto bruto, que se combinó con la torta de filtración y se secó a vacío para dar 1,35 g de 6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol en forma de un sólido gris. LCMS m/z = 254,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,39 min). El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método F1: 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (xiii-a) A una mezcla de 6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (600 mg, 2,37 mmol) en POCl₃ (5 mL) se añadió N,N-dimetilanilina (1 gota). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 30 min. Después de completarse la reacción, POCl₃ se separó a vacío, y el residuo se añadió lentamente a hielo-agua. El pH se ajustó a ~ 7 por adición lenta de NaHCO₃ (sat.) a 0°C y luego se formó un precipitado. El sólido se recogió y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluida con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 4:1 a 1:1) para dar 260 mg de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina en forma de un sólido amarillo pálido (40,4%). LCMS m/z = 272,1, 274,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,90 min).

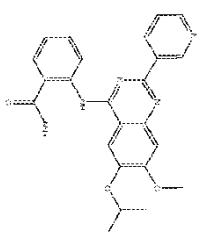
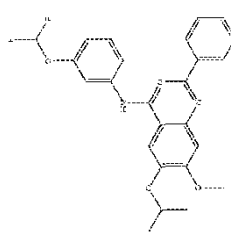
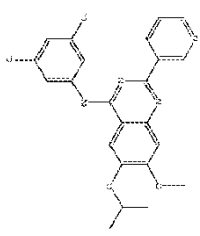
Método G1: N-(2-fluorofenil)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xiv-a) Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (80 mg, 0,293 mmol, 1,0 eq.) y 2-fluoroanilina (65 mg, 0,58 mmol, 2 eq.) en i-PrOH (5 mL) se agitó a 85°C durante 18 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H₂O (10 mL) y dietil-éter (10 ml). Después del secado, el producto bruto se purificó por PREP-HPLC (Condición C: Gradiente: B = 5%-50%, Pico diana: a 7,2 min) para dar 16,5 mg de N-(2-fluorofenil)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido amarillo, rendimiento del 16,4%. LCMS m/z = 347,0 (M + 1) (Método A) (tiempo de retención = 1,31 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,08 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 3,97 (s, 3H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 6**, sustituyendo con ácido nitrobenzoico, ácido borónico y anilina apropiados.

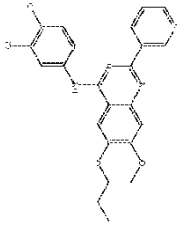
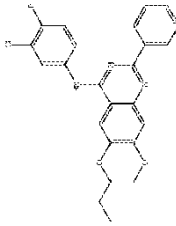
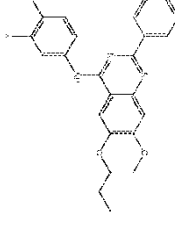
Tabla 2:

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
522			455.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, 1H), 9.52 - 9.51 (m, 1H), 8.63 - 8.66 (m, 2H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.87 - 4.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	454.9, 457.0 (M+1), 228.8 (M/2 +1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
523			438.88	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.66 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 2H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.85 - 4.88 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	DMSO	439.1, 441.1 (M+1), 220.1, 220.8 (M/2 +1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
524			422.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.60 - 8.65 (m, 2H), 8.04 - 8.10 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49-7.66 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	DMSO	423.2 (M+1), 212.2 (M/2 +1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
525		HCl	429.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.96 (s,	DMSO	430.2	Método A	95	Método N, G1

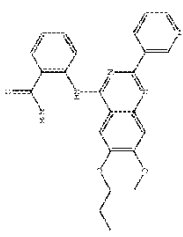
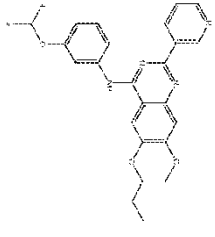
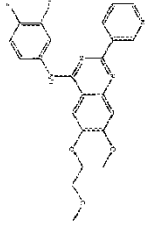
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.74 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.95 - 7.96 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 4.76 - 4.82 (m, 1 H), 3.99 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 6H).		(M+1) 215.7 (M/2 +1)	(TFA)		
526			452.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.52 - 9.53 (m, 1H), 8.64 - 8.67 (m, 2H), 7.89 - 7.94 (m, 2H), 7.73 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 3H), 7.32 (t, J = 83.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.99 (m, 1H), 4.89-4.92 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	453.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
527			455.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.53 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64-8.68 (m, 2H), 8.12 - 8.13 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 2H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	DMSO	455.0, 457.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
528			455.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.64-8.67 (m, 2H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J =	DMSO	455.1, 457.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1

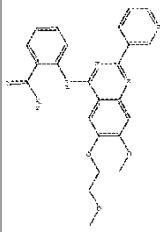
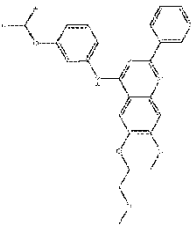
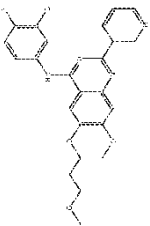
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.85 - 1.92 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		229.1 (M/2 +1)			
529			438.88	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62-8.66 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.82 - 1.90 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	DMSO	439.1, 441.1 (M+1) 220.1, 220.8 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
530			422.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74-9.76 (m, 1H), 9.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 - 8.69 (m, 2H), 8.08 - 8.14 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	423.0 (M+1) 445.0 (M+23) 212.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
531		HCl	429.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.86 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 -	DMSO	430.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

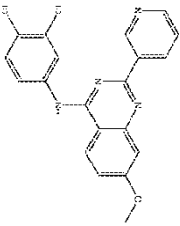
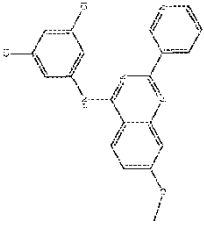
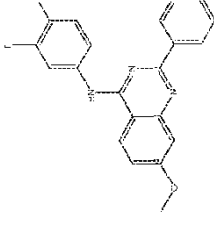
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.78 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.96-7.22 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.86 - 1.90 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).					
532			452.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62-8.65 (m, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 3H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 3H), 7.26 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.84 - 1.90 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	453.1 227.2 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
533		HCl	454.88	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62-8.67 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 7.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.89 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.31 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	455.1, 457.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
534			445.47	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (t, J =	CD ₃ OD	446.2, 447.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

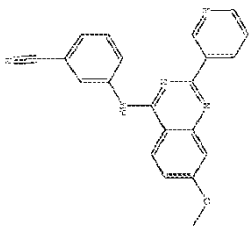
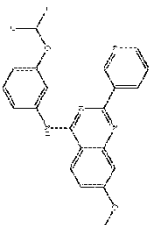
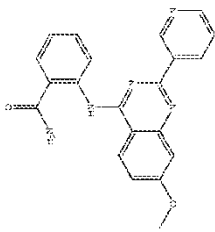
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				4.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H).					
535		HCl	468.45	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).	DMSO	469.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
536			468.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.85 - 7.94 (m, 2H), 7.55 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1H) 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 2H).	DMSO	469.0, 471.0 (M+1) 234.9, 235.6 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
537			397.26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.08 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.23 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	397.1, 399.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

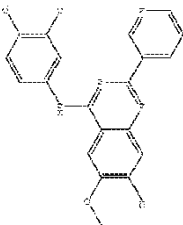
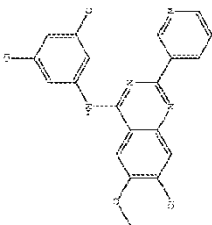
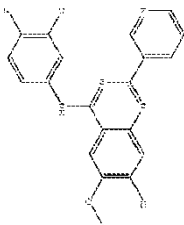
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
538			397.26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.00 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.71-8.56 (m, 2H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	397.0, 399.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
539			364.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70-8.65 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 13.2, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	365.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
540			353.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71-8.66 (m,	DMSO	354.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

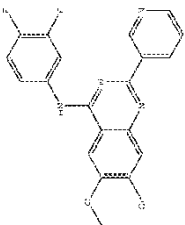
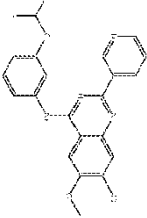
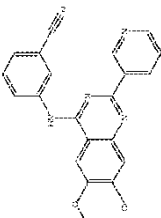
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).					
541			394.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.10 (m, 5H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	395.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
542			371.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	372.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
543			431.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.03 (s,	DMSO	430.9,	Método B	95	Método N, G1

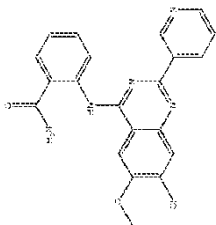
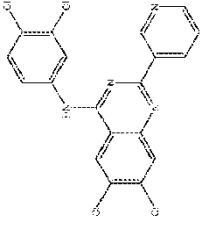
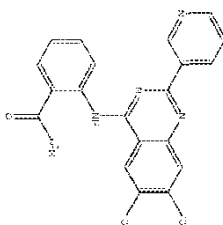
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.48 (m, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).		432.9, 434.9 (M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		
544			431.7	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (s, 1H), 9.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).	DMSO	430.9, 432.9, 434.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
545			415.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.88 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H).	DMSO	415.1, 417.0, 419.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
546			398.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 8.62 - 8.59 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 4.07 (s, 3H).	DMSO	399.1, 401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

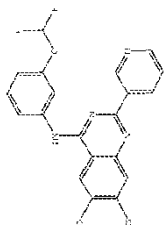
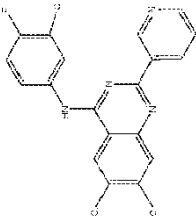
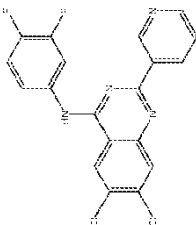
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				3H).					
547			428.82	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).	DMSO	429.1, 431.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
548			387.82	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 - 8.90 (m, 2H), 8.32 - 8.26 (m, 3H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 4.08 (s, 3H).	DMSO	387.9, 390.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
549			405.84	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.98 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.94 - 8.77 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.59-7.14 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	405.9, 408.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

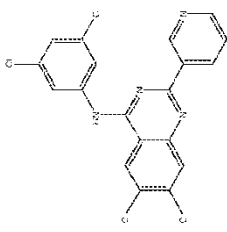
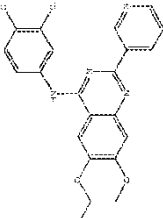
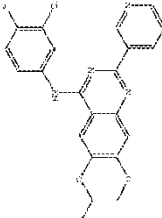
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
550			436.12	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.24 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H),	DMSO	434.9, 436.9, 438.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
551			410.26	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.15 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H).	DMSO	410.0, 412.0, 413.9 (M+1) 432.0 (M+22)	Método A (TFA)	95	Método N, G1

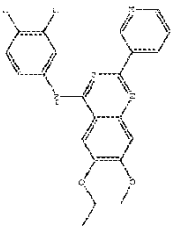
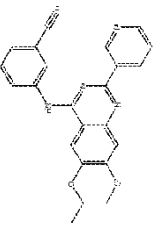
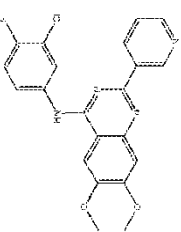
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
552			433.24	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83-8.80 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	432.9, 434.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
553			419.67	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.89-8.85 (m, 2H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H),	DMSO	419.0, 421.0, 423.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
554			403.21	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84-8.89 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H).	DMSO	402.9, 404.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
555			436.12	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97	DMSO	434.9, 436.9, 438.9	Método A (TFA)	95	Método N, G1

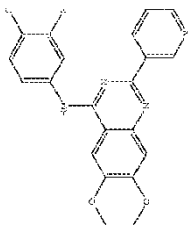
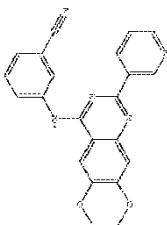
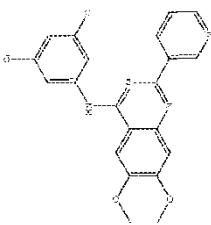
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.29 (s, 1H),		(M+1)			
556			441.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.74 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	441.0, 443.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
557			424.86	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 - 8.73 (m, 2H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	425.0, 427.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
558			408.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 2H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66-7.64 (m,	DMSO	409.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1

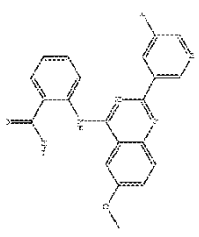
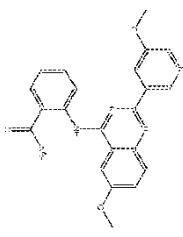
(continúa)

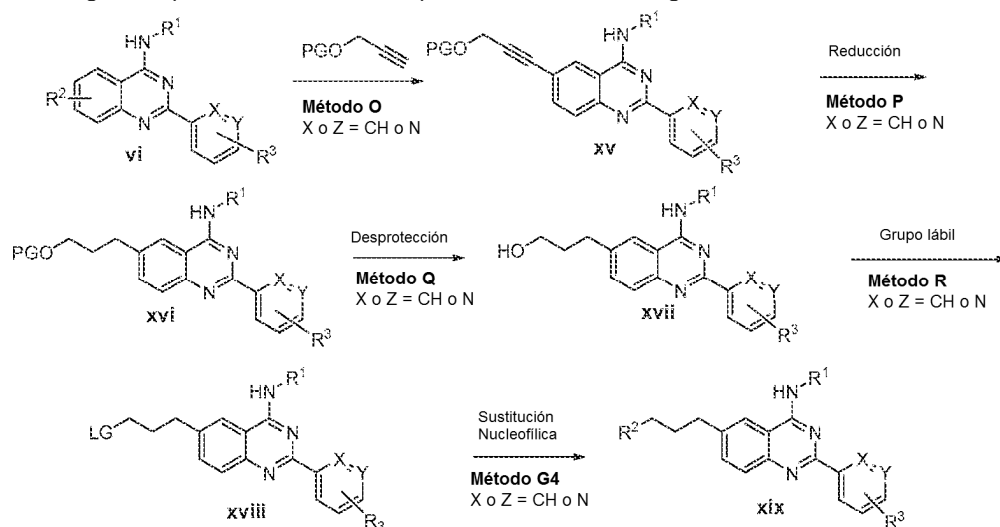
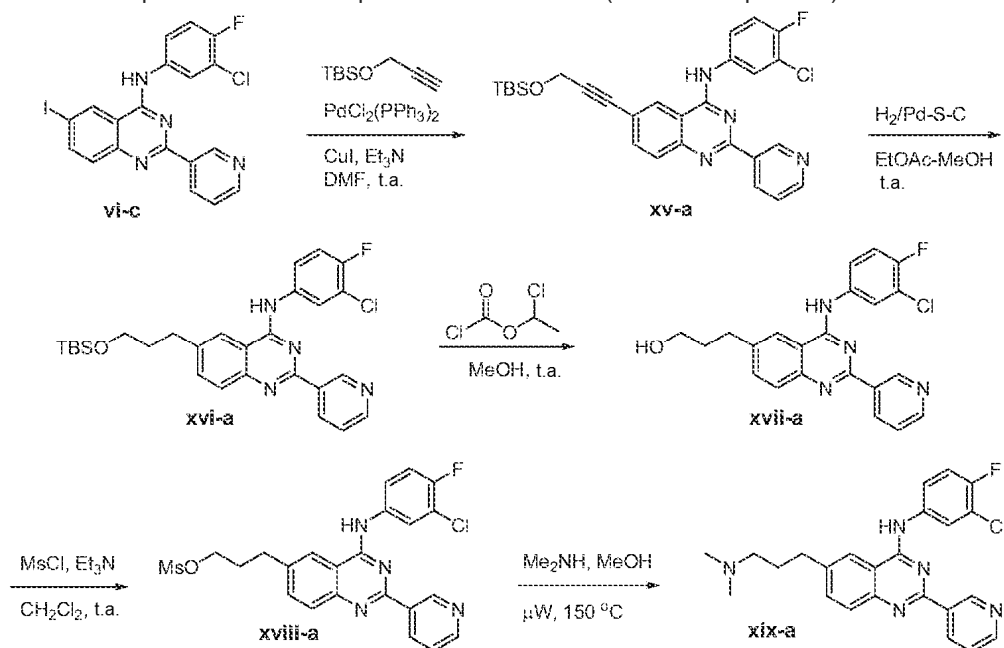
Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H).					
559			397.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	DMSO	398.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
560			410.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.89 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.16 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 2H), 7.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.98 (s, 6H).	DMSO	411.1, 413.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1
561			394.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.02 - 8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	395.0 (M+1), 198.1 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N, G1

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
562			383.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.87 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	384.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
563			427.28	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.97 (s, 6H).	DMSO	427.1, 429.1, 431.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N, G1
564		2 HCl	389.3824	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.08 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.88	DMSO	390.0 (M+1)	Método B (NH ₄ CO ₃)	95	Método N, G1

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).					
565		2 HCl	401.4180	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).	MeOD	402.1 (M+1)	Método B (NH ₄ CO ₃)	95	Método N, G1

Esquema 8: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xix**Esquema 9:** Síntesis representativa de compuestos de fórmula xix (véase el Esquema 8)**5 Método****O1:** CuI/Pd(PPh₃)₂Cl₂/Et₃N/DMF/t.a.**O2:** Bromuro de propargilo/CuI/Pd(PPh₃)₂Cl₂/nucleófilo/DMF/t.a.**O3:** Pd(OAc)₂/PPh₃/TBAB/piperidina/THF-H₂O/t.a.

Método O1: 6-(3-(terc-butildimetilsililo)prop-1-ynil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (**xv-a**) Una suspensión de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo ácido 5-yodo-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxibenzoico y 3-cloro-4-fluoroanilina por 2-aminobenzamida) (1,00 g, 2,10 mmol), terc-butildimetil(2-propinilo)silano (0,85 ml, 4,20 mmol), yoduro de cobre(I) (4,0 mg, 0,021 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (29 mg, 0,042 mmol) y trietilamina (1,17 ml, 8,39 mmol) en DMF (15 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL) se añadieron a la mezcla. El precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la

evaporación, se obtuvo el Producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexano/acetato de etilo 6:1 a 1:3) para dar 0,73 g de 6-(3-(terc.-butildimetilsililo)prop-1-ino)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido pardo claro (67%). LCMS m/z = 519 (M + 1) (Método D) (tiempo de retención = 3,22 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62-8,44 (m, 3H), 8,11 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Método P: 6-(3-(terc.-butildimetilsililo)propil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xvi-a) Una suspensión de 6-(3-(terc.-butildimetilsililo)prop-1-ino)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (0,20 g, 0,39 mmol) y Pd al 5%-S-C (40 mg) en EtOAc (5 mL) y MeOH (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexano/acetato de etilo 6:1 a 2:3) para dar 0,15 g de 6-(3-(terc.-butildimetilsililo)propil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido amarillo (74%). LCMS m/z = 523 (M + 1) (Método D) (tiempo de retención = 3,35 min). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,69 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,79-8,65 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,31-7,18 (m, 1H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

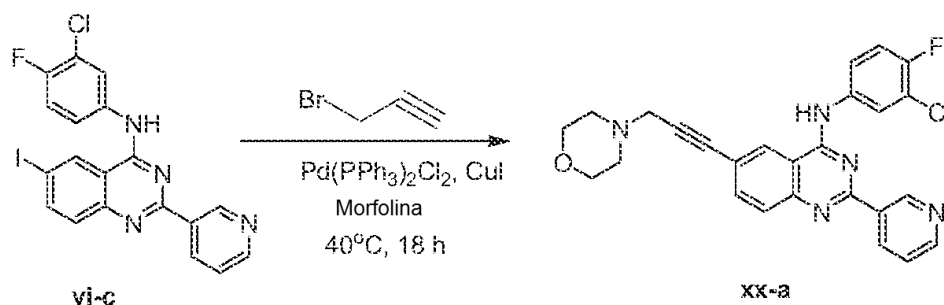
Método Q: 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propan-1-ol (xvii-a) A una suspensión de 6-(3-(terc.-butildimetilsililo)propil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (0,35 g, 0,67 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (7,2 µl, 0,067 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El metanol se separó al vacío. NaHCO₃ acuoso sat. (10 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL) se añadieron al residuo y se agitó durante un tiempo. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar 0,25 g de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propan-1-ol en forma de sólido amarillo claro (91%). MS m/z = 409 (M + 1) (Método D) (tiempo de retención = 1,71 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 1H), 7,94-7,67 (m, 3H), 7,63-7,43 (m, 2H), 4,60 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,56-3,35 (m, 2H), 2,94-2,69 (m, 2H), 2,15-1,56 (m, 2H).

Método R: Metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propilo (xviii-a) A una suspensión de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propan-1-ol (0,25 g, 0,61 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,057 ml, 0,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y se agitó durante un tiempo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ y se secó para dar 0,27 g de metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propilo en forma de un sólido amarillo pálido (91%), que se utilizó sin purificación adicional.

Método G4: Dihidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xvii-a) (Este método es representativo de los métodos G4 y G5. Estos dos métodos se pueden implementar de una manera similar, excepto por la sustitución del diDisolvente apropiado y la temperatura)

Una disolución de metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propilo (40 mg, 82 mmol) y Me₂NH al 40% acuoso (1 mL) en metanol (2 mL) se dispuso en un vial de reacción de microondas. La mezcla se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas a 150°C durante 30 minutos, después de lo cual se separó el diDisolvente a vacío. Se obtuvo el Producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (se eluyó con acetato de etilo/metanol 1:0 → 5:1). La sal de HCl generada por HCl 4 M en dioxano se cristalizó en 2-propanol para dar 10 mg de dihidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo de color pardo pálido (24%). LCMS m/z = 436 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,68 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 10,59 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,98-8,76 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 8,05-7,74 (m, 4H), 7,54 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,16 (s, 2H).

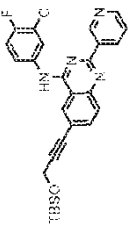
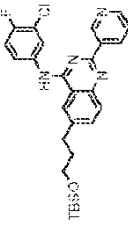
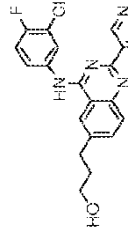
Esquema 10: Método O2: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xx



N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-morfolinoprop-1-inil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xx-a) A una disolución de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo el ácido 5-yodo-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxi-benzoico y 3-cloro-4-fluoroanilina por 2-aminobenzamida) (2,19 g, 4,6 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (161 mg, 0,23 mmol, 0,05 eq.), CuI (87 mg, 0,46 mmol, 0,1 eq.) en morfolina (15 mL) se añadió 3-bromoprop-1-ino (814 mg, 6,9 mmol, 1,5 eq.) a 0°C bajo una atmósfera de Ar, siguiendo un procedimiento de Tetrahedron, 2007, 63, 10671-10683. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se añadió metanol (60 mL) al filtrado para formar un precipitado. Se recogió el precipitado y se recrystalizó en acetato de etilo dos veces para proporcionar 1,60 g de xx-a en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento 74%). LCMS m/z = 474,1 (M + 1), 476,1 (M + 3) (Método C) (tiempo de retención = 1,97 min).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 8, sustituyendo con nucleófilo apropiado.

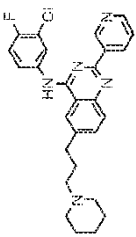
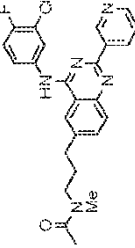
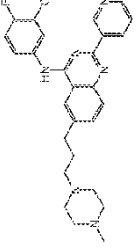
Tabla 3:

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
566			519.085	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 3H), 8.11 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.45-7.30 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).	DMSO	519 (M+1)	3.22	Método D	96	Método O1
567			523.117	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.69 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.79 - 8.65 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.03-1.	CDCl ₃	523 (M+1)	3.35	Método D	100	Métodos O1, P
568			408.856	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.20 (m, 1H), 7.94 - 7.67 (m, 3H), 7.63 - 7.43 (m, 2H), 4.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 2H), 2.94 - 2.69 (m, 2H), 2.15 - 1.56 (m, 2H).	DMSO	409 (M+1)	1.71	Método D	100	Métodos O1, P, Q
569		2 HCl	508.846	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.98 - 8.76 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz,	DMSO	436 (M+1)	1.68	Método C	100	Método G4

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1H, 8.05 - 7.74 (m, 4H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.						
570			409.841	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.73 - 8.51 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.13 (m, 4H), 3.77 (dd, J = 11.5, 6.2 Hz, 2H), 3.11 - 2.86 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 2H), 1.44 (t, J = 5	CDCl ₃	410 (M+1)	1.95	Método D	100	Métodos O1, P, Q
571		2 HCl	550.882	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.83 -10.37 (m, 2H), 9.51 (s, 1H), 8.97 - 8.74 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.05-7.72 (m, 4H), 7.54 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.24	DMSO	478 (M+1)	2.01	Método C	100	Método G4
572			422.882	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.88-7.73 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.05	DMSO	423 (M+1)	2.09	Método D	100	Método G4

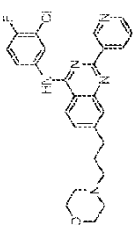
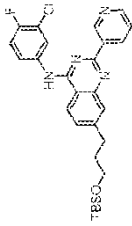
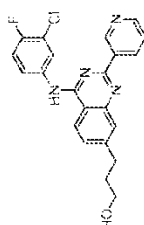
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
573		HCl	548.909	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.02-8.80 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 8.08 - 7.78 (m, 4H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.99-2.75 (m, 4H), 2.3	DMSO	476 (M+1)	1.79	Método C	100	Método G4
574		HCl	500.395	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.12 - 8.99 (m, 1H), 8.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.82 (m, 5H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.08-2.65 (m, 5H), 2.09-	DMSO	464 (M+1)	1.78	Método D	95	Método G4 followed by acylation with acetyl chloride/TEA/DCM, rt
575		HCl	600.39	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10-7.79 (m, 4H), 7.53 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.18 - 3.09 (m, 10H), 3.01-2.69 (m, 5H), 2.37	DMSO	491 (M+1)	1.76	Método C	100	Método G4
576			473.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H),	DMSO	473.9 (M+1)	2.2	Método C	100	Método O1

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 6H), 2.61-2.55 (m, 4H).						
577			435.92	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77-8.63 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 3H), 3.00 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.14-1.99 (	DMSO	436.0 (M+1)	1.68	Método C	100	Métodos O1, P
578			519.09	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.67 - 9.43 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).	DMSO	518.8 (M+1)	3.18	Método C	100	Método O1
579			404.82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H).	DMSO	404.9 (M+1)	2.05	Método C	100	Métodos O1, Q

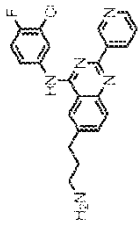
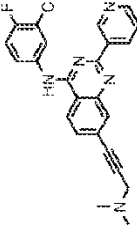
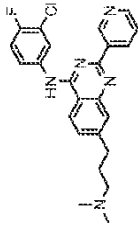
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
580			477.96	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 2H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 6H),	DMSO	477.9 (M+1)	1.99	Método C	100	Métodos O1, P
581			523.12	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.64 (ddd, J = 8.9, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.95	CDCl ₃	523.1 (M+1)	3.35	Método C	100	Métodos O1, P
582			408.86	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz	CD ₃ OD	409.0 (M+1)	1.99	Método C	100	Métodos O1, P, Q
583			494.03	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.50 - 9.46 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.6	CD ₃ OD	494.0 (M+1)	2.29	Método C	91	Método G4

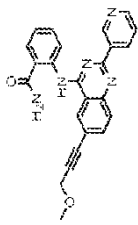
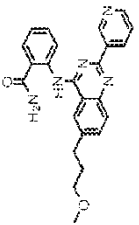
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 9.0, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d						
584			522	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 8.74 - 8.61 (m, 2H), 8.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 4H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.06 (s, 4H).	DMSO	522.0 (M+1)	2.18	Método C	100	Método 02
585			526.06	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 - 8.62 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 3.10 (s, J = 17.4 Hz, 6H), 2.95-2.80 (m, 8H), 2.58 -	DMSO	526.1 (M+1)	2.11	Método C	91	Métodos O2, P
586		HCl	494.82	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.96 - 8.53 (m, 5H), 8.25 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.73 (m, 4H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.78 (m, 4H), 2.64 - 2.37 (m, 3H), 2.15 - 1.99 (m, 2H).	DMSO	422 (M+1)	1.64	Método B (Ammonium formate)	100	Método 02
587		HCl	480.79	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ	DMSO	408	1.60	Método B	100	Método 02

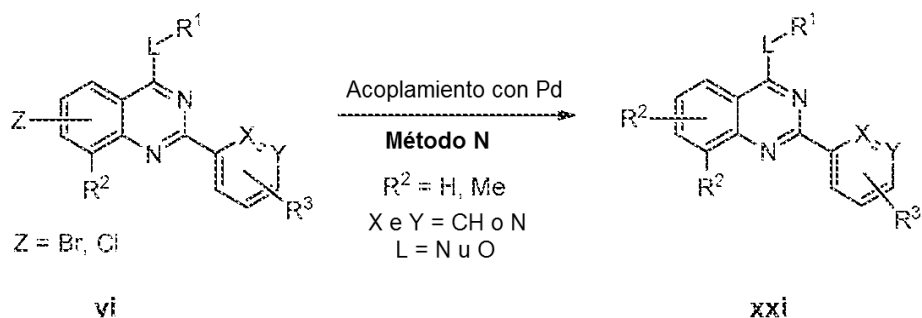
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				10.61 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.00 - 8.78 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.13 - 7.75 (m, 7H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.73 (m, 4H), 2.14 - 1.94 (m, 2H).		(M+1)		(Ammonium formate)		
588			431.89	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 2.67 (s, 6H).	DMSO	431.9 (M+1)		Método C	99	Método O1
589			435.92	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 2H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (s, J = 7.2 Hz, 6H), 2.05 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 2H).	DMSO	436.0 (M+1)		Método C	99	Método O1, P
590			409.44	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 13.19 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J =	DMSO	410.5 (M+1)		Método C	95	Método O1

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (Min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				10.6 Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.37 (s, 3H).						
591			413.47		DMSO	414.5 (M+1)		Método C	95	Método O1, P

Esquema 11: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xxi:



Método N1: Pd(Aphos)₂Cl₂/K₃PO₄ o Cs₂CO₃/ácido bórico o éster/Dioxano-H₂O, calor

Método N2: Pd(PPh₃)₂Cl₂/K₂CO₃/ácido bórico o éster/DME-EtOH-H₂O/microondas, 120°C

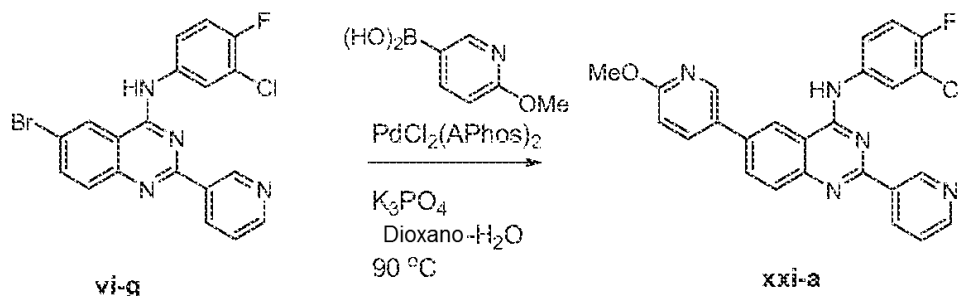
Método N3: Pd(OAc)₂/Xphos/Cs₂CO₃/THF-H₂O, 80°C

Método N4: Pd(OAc)₂/Sphos/K₂CO₃/MeCN-H₂O, microondas, 120°C

Método N5: Pd(PPh₃)₄/K₃PO₄/Dioxano-H₂O, calor

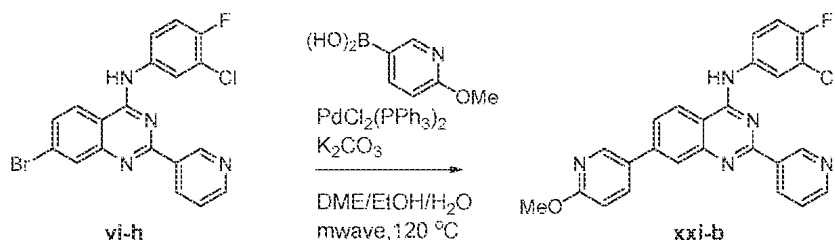
Método N6: Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂/K₃PO₄/Dioxano-H₂O, calor

Esquema 12: Método N1: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxi (véase el Esquema 11).



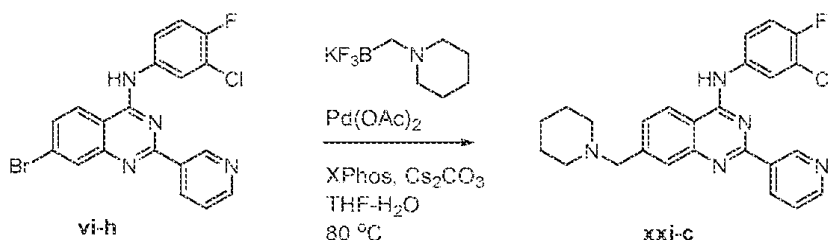
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xxi-a) Se cargó un vial de reacción de 2,0 dram con 6-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (**sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo ácido 5-bromo-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxibenzoico y 3-cloro-4-fluoroanilina por 2-aminobenzamida**) (100 mg, 0,233 mmol, 1,0 equiv), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (44,5 mg, 0,291 mmol, 1,25 equiv), Pd(Aphos)₂Cl₂ (6,6 mg, 0,0093 mmol, 4% en moles) y monohidrato de fosfato de potasio (69 mg, 0,70 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se suspendió en dioxano/agua (9:1, 4 mL), y la reacción se calentó a 90°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El Productoo bruto se purificó mediante agitación en metanol durante 30 min a 60°C para dar el Productoo deseado en forma de un sólido amarillo pálido (58 mg, 54%) LCMS m/z = 458,1 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,56 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 16,9, 5,4 Hz, 3H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 8,01-7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 11,2, 6,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Esquema 13: Método N2: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxi (véase el Esquema 11)



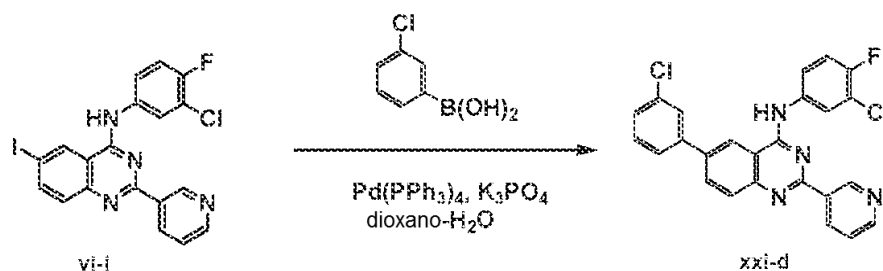
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xxi-b) Un vial de microondas se cargó con 7-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (**sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo el ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxi-benzoico y 3-cloro-4-fluoroanilina por 2-aminobenzamida**) (100 mg, 0,233 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (44,5 mg, 0,291 mmol, 1,25 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,1 mg, 5% en moles) y carbonato de potasio (160,1 mg, 1,16 mmol, 5,0 equiv). La mezcla se suspendió en DME/agua/etanol (7:3:2, 4 mL), y la reacción se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas a 120°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción bruta se diluyó con agua (10 mL) y después se filtró. El residuo sólido se disolvió en metanol/THF (1:1, 5 mL) con calentamiento y después se filtró a través de Celite para separar el catalizador. El filtrado resultante se concentró para proporcionar el Producto deseado en forma de un sólido de color canela (7,0 mg, 6,5%). LCMS m/z = 458,1 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,51 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72-8,65 (m, 2H), 8,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Esquema 14: Método N3: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxi (véase el Esquema 11). (Este método es representativo del método N4, excepto por la sustitución del ligando apropiado, el diDisolventee y el uso de microondas en lugar de calentamiento)



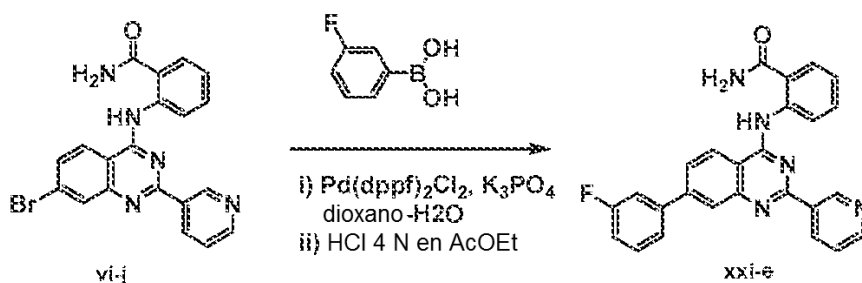
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(piperidin-1-ilmetil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xxi-c) Un tubo sellado de 15 ml seco se cargó con 7-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (**sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo el ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxibenzoico y 3-cloro-4-fluoroanilina por 2-aminobenzamida**) (100 mg, 0,233 mmol), potasio 1-trifluoroboratometilpiperidina (52,5 mg, 0,256 mmol), carbonato de cesio (227,5 mg, 0,698 mmol), Pd(OAc)₂ (1,6 mg, 3% en moles) y XPhos (6,7 mmol, 6% en moles) en THF/agua (10:1, 3,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el diDisolventee se separó a vacío. El Productoo bruto se purificó mediante ISCO (sílice, 12 g columna, 97% de diclorometano - 3% de metanol - NH₄OH al 0,1%) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (23,3 mg, 22%). LCMS m/z = 448,0 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,95 min). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,70-8,62 (m, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,18- 8,09 (m, 2H), 7,69 (ddd, J = 6,8, 4,1, 2,1 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,64 (dd, J = 13,9, 8,9 Hz, 5H), 1,49 (d, J = 4,1 Hz, 2H).

Esquema 15: Método N5: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxi (véase el Esquema 11)



N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-clorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xxi-d) Una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (1,0 g, 2,10 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,49 g, 3,13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,24 g, 0,210 mmol), K₃PO₄ (1,34 g, 6,31 mmol) en dioxano (20 mL) y agua (2,0 mL) se agitó a reflujo durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) a la mezcla enfriada y se filtró. El sólido filtrado se recrystalizó en DMF y agua para dar el compuesto del título (0,50 g, 51,6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,65 (m, 2H), 8,31-8,23 (m, 2H), 8,04-7,85 (m, 4H), 7,64-7,49 (m, 4H).

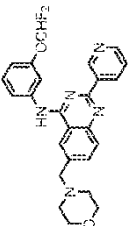
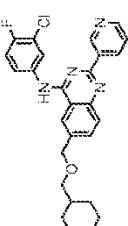
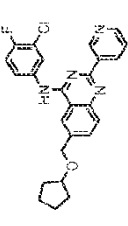
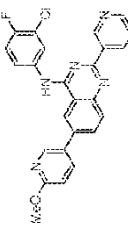
Esquema 16: Método N6: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxi (véase el Esquema 11)



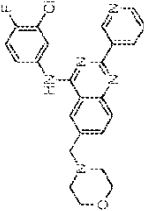
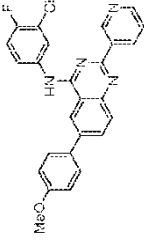
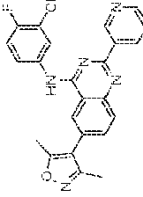
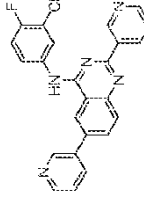
2-(7-(3-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (xxi-e) Una mezcla de 2-(7-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (0,40 g, 0,952 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,20 g, 1,43 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (77 mg, 0,094 mmol), K₃PO₄ (606 mg, 2,85 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 4 h y se enfrió. Se añadió acetato de etilo (10 mL) a la mezcla y se formó un precipitado y se filtró. El sólido filtrado se recrystalizó en DMF y agua para dar el compuesto del título como forma libre. El sólido en forma libre se suspendió en acetato de etilo (10 mL) y se añadió HCl 4N en acetato de etilo (0,71 mL) a la suspensión. Se formó un precipitado y se sometió a tratamiento con ultrasonidos durante 20 min, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,24 g, 49,6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,21-9,08 (m, 1H), 9,07-8,89 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07-7,87 (m, 3H), 7,83-7,70 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 14,2, 7,7 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 11 sustituyendo con ácido apropiado/éster borónico o sal boronato, catalizador y diDisolventee.

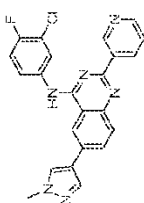
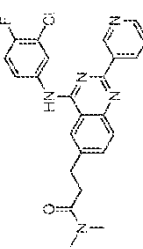
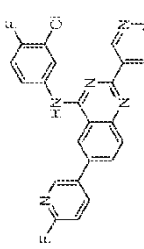
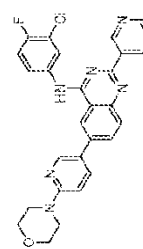
Tabla 4:

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
	2 HCl	536.401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.17 - 8.95 (m, 2H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.81 (m, 4H), 7.62 - 6.98 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.05 - 3.74 (m, 4H), 3.48 - 3.07 (m, 4H).	DMSO	464 (M+1)	2.01	Método C	100	Método N3
	HCl	515.406	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.00 - 8.78 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 4H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.18 (m, 4H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.62 (d, J	DMSO	479 (M+1)	2.08	Método D	97	Método N3
		448.920	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 3H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.16-3.97 (m, 1H), 1.88 - 1.42 (m, 8H).	DMSO	449 (M+1)	2.62	Método D	92	Método N3
		457.89	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 16.9, 5.4 Hz, 3H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).	DMSO	458.2 (M+1)	2.56	Método C	100	Método N1

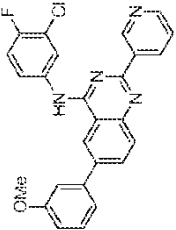
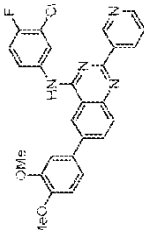
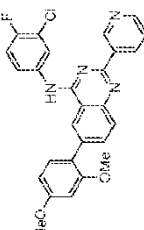
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
		449.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 3H), 7.54 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 17.6 Hz, 6H), 2.43 (s, 4H).	DMSO	449.9 (M+1)	2.13	Método C	100	Método N3
		456.9		DMSO	456.0 (M+1)	2.64	Método C	100	Método N1
		445.88	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.83 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	DMSO	446 (M+1)	2.35	Método C	100	Método N1
		427.86	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 3H), 8.24 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 16.7, 9.9 Hz, 3H).	DMSO	427.95 (M+1)	2.25	Método C	100	Método N1

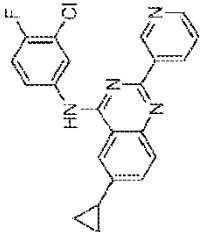
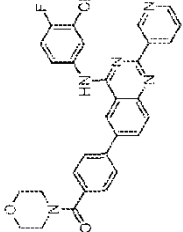
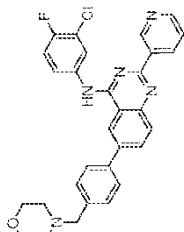
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
		430.86	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 3H), 8.38 - 8.20 (m, 2H), 8.20 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.42 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).	DMSO	430.9 (M+1)	2.17	Método C	100	Método N1
		449.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.77 - 8.55 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.77 (m, 3H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 3.34 (s, 8H), 3.15-2.90 (m, 5H), 2.90 - 2.64 (m, 5H).	DMSO	449.9 (M+1)	2.04	Método C	100	Método N1
		445.85	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.88 - 8.74 (m, 2H), 8.66 (dd, J = 14.1, 5.5 Hz, 2H), 8.56-8.42 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H).	DMSO	445.9 (M+1)	2.43	Método C	99	Método N1
		512.97	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 24.1, 7.0 Hz, 4H), 8.22 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.55 (d, J = 4.7).	DMSO	512.9 (M+1)	2.5	Método C	100	Método N1

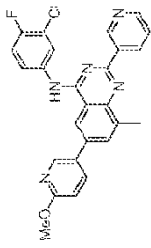
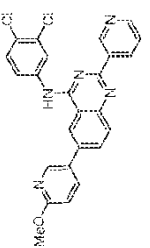
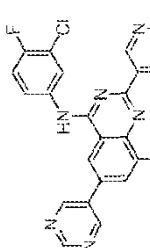
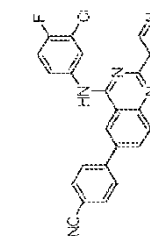
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
		456.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 - 8.60 (m, 2H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	458.9 (M+2)	2.65	Método C	100	Método N1
		486.92	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.79 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s,	DMSO	486.9 (M+1)	2.48	Método C	100	Método N1
		486.92		DMSO	487.1 (M+1)	2.58	Método C	100	Método N1
		390.84		DMSO	390.9 (M+1)	2.48	Método C	100	Método N1

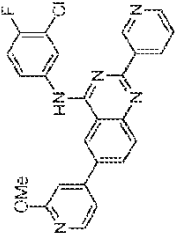
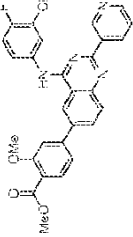
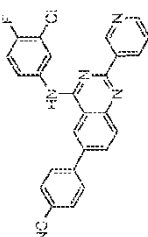
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
									
		539.99	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 2H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.92 (ddd, J = 8.9, 7.5, 4.6 Hz, 4H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 3.64 (s, 6H), 3.35 (s, 2H).	DMSO	539.9 (M+1)	2.23	Método C	100	Método N1
		526			526.16 (M+1)	2.55	Método C	94	Método N1
		471.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (ddd, J = 8.7, 6.6, 2.6 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94	CDCl ₃	471.9 (M+1)	2.93	Método C	100	Método N1

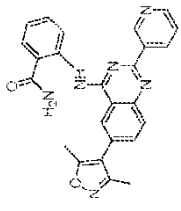
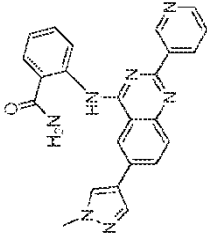
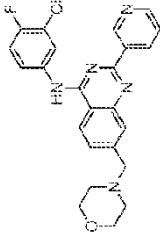
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
			(s, 3H), 2.78 (s, 3H).						
		474.34	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 3H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.	DMSO	474.02 (M+1)	2.72	Método C	100	Método N1
		442.88		DMSO	443.1 (M+1)	2.37	Método C	100	Método N1
		465.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 3H), 8.20 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	466.1 (M+1)	2.78	Método C	100	Método N1

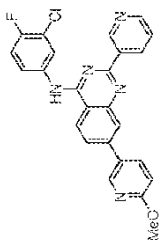
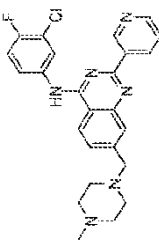
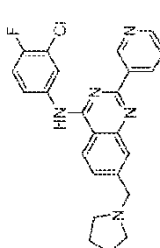
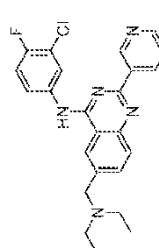
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
		457.89	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 12.7, 5.8 Hz, 2H), 8.39 - 8.16 (m, 3H), 7.91 (dd, J = 14.8, 5.7 Hz, 2H), 7.65 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).	DMSO	458.1 (M+1)	2.62	Método C	100	Método N1
		514.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 2H), 8.28 (ddd, J = 9.4, 7.7, 2.1 Hz, 2H), 8.06 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).	DMSO	515.1 (M+1)	2.54	Método C	100	Método N1
		451.88	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 2H), 8.35 - 8.16 (m, 2H), 8.15 - 7.82 (m, 6H), 7.55 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 2H).	DMSO	452.0 (M+1)	2.61	Método C	96	Método N1
		436.47			437.2 (M+1)	2.08	Método C	95	Método N1

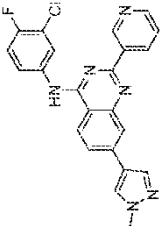
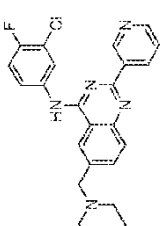
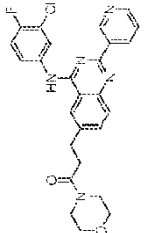
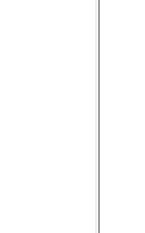
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
									
		421.45			422.2 (M+1)	1.8	Método C	100	Método N1
		449.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27 J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.44 (s, 4H).	(dd, DMSO)	449.9 (M+1)	2.13	Método C	100	Método N3
		457.89	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94	DMSO	458.1 (M+1)	2.51	Método C	100	Método N2

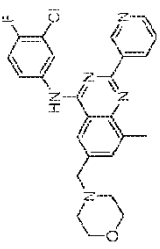
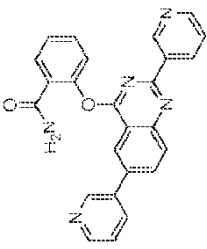
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
			(s, 3H).						
		462.95	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.41 (m, 8H), 2.30 (s, 3H).	CD ₃ OD	463.0 (M+1)	1.71	Método C	100	Método N3
		433.91			434.0 (M+1)	1.73	Método C	100	Método N3
		435.92			436.0 (M+1)	1.84	Método C	100	Método N3

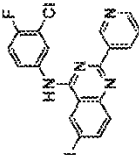
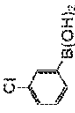
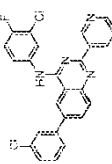
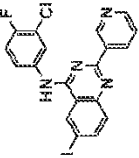
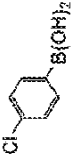
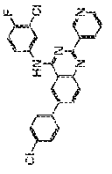
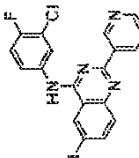
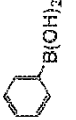
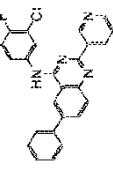
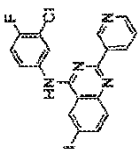
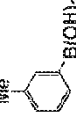
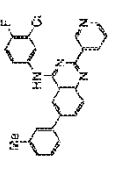
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
		430.865	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	431.0 (M+1)	2.12	Método C	100	Método N2
		465.97	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.56-9.50 (m, 1H), 8.79 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.80 (ddd, J = 9.0, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 8H).	CD ₃ OD	466.0 (M+1)	2.46	Método C	94	Método N3
		491.94	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 6.8, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 9H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H).	DMSO	491.9 (M+1)	2	Método C	93	Método N1
		463.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 4H).	DMSO	464.0 (M+1)	2.52	Método C	100	Método N3

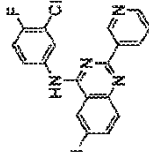
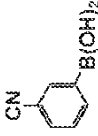
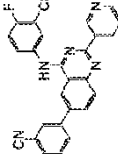
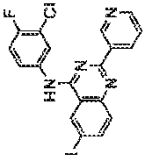
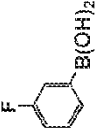
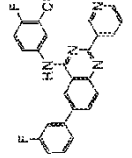
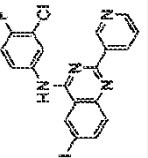
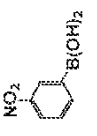
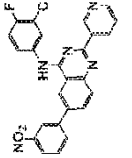
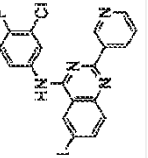
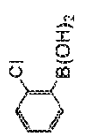
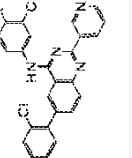
(continúa)

PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
									
		419.43	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 3H), 8.55 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H).	DMSO	420.1 (M+1)	2.12	Método C	99	Método N4

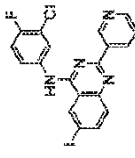
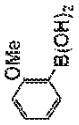
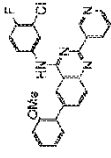
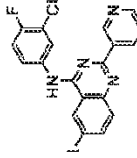
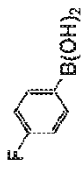
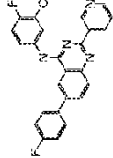
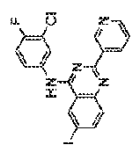
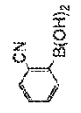
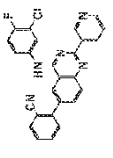
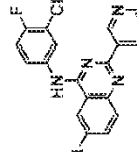
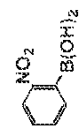
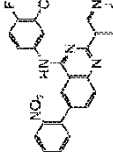
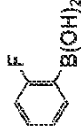
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
629					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74-8.65 (m, 2H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 8.04 - 7.85 (m, 4H), 7.64 - 7.49 (m, 4H).	DMSO	>98	N5
630					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 - 8.64 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 8.03 - 7.89 (m, 4H), 7.70 - 7.52 (m, 4H).	DMSO	>98	N5
631					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 - 8.64 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 8.03 - 7.89 (m, 4H), 7.70 - 7.52 (m, 4H).	DMSO	>98	N5
632					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 - 10.11 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).	DMSO	>98	N5

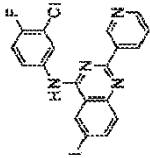
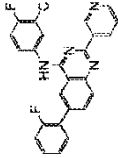
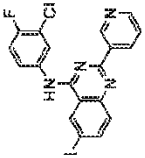
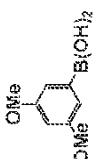
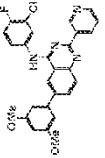
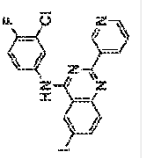
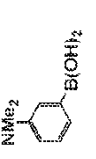
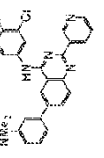
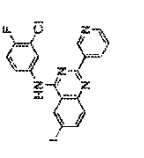
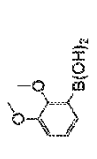
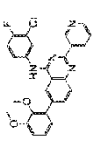
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
633					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.61 - 9.53 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 - 8.67 (m, 2H), 8.43 - 8.24 (m, 3H), 8.14 - 7.89 (m, 3H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
634					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
635					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 3H), 8.40 - 8.21 (m, 4H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
636					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 6H).	DMSO	>98	N5
637					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.56	DMSO	>98	N5

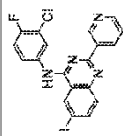
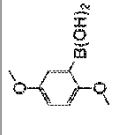
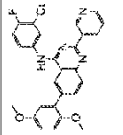
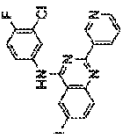
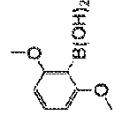
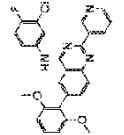
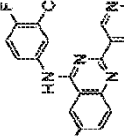
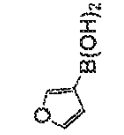
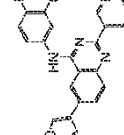
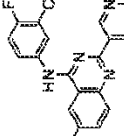
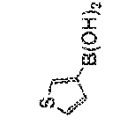
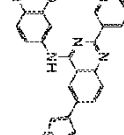
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					(s, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.70 - 7.43 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).			
638					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 - 8.64 (m, 2H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 8.01 - 7.87 (m, 4H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	N5
639					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
640					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 4H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
641					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.85-8.55 (m, 3H), 8.20-7.95 (m, 3H), 7.85-7.20 (m, 7H)	DMSO	>98	N5

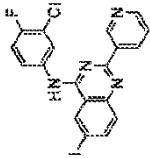
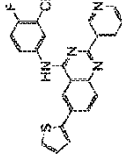
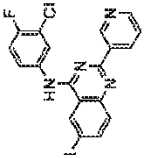
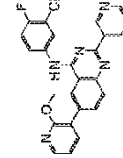
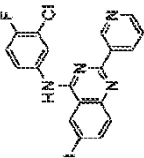
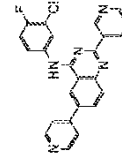
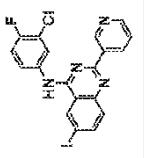
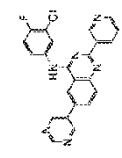
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
								
642					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
643					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
644					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 2H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
645					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6,	DMSO	>98	N5

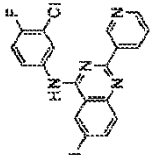
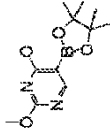
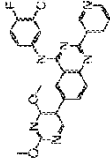
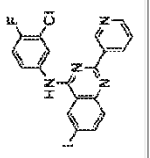
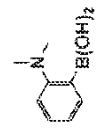
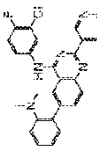
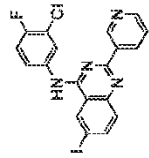
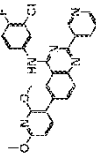
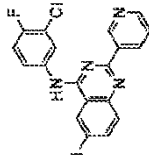
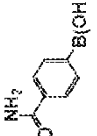
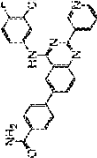
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).			
646					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 6H).	DMSO	>98	N5
647					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 - 9.96 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.75 - 8.62 (m, 3H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 3H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.16 (s, 1H).	DMSO	>98	N5
648					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 - 8.65 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
649					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (t, J = 3.7	DMSO	>98	N5

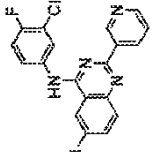
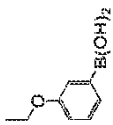
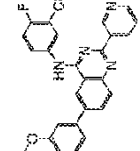
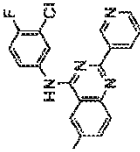
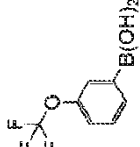
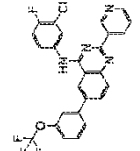
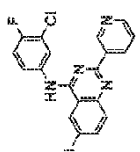
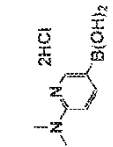
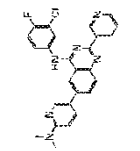
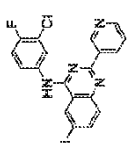
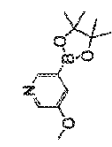
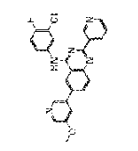
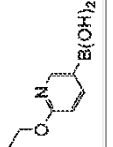
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					H ₂ , 1H).			
650					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 - 8.67 (m, 3H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 3H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
651					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 7.63 - 7.51 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
652					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
653					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.77 - 8.67 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 3H), 7.62 - 7.51	DMSO	>98	N5

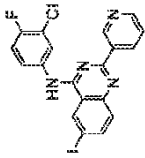
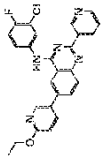
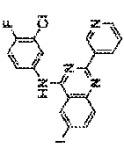
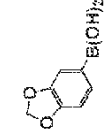
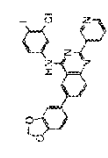
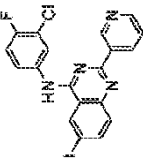
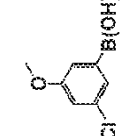
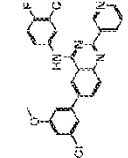
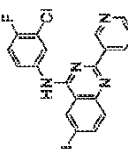
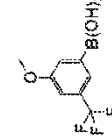
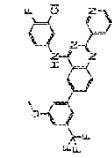
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					(m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).			
654					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 2H), 8.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 2.53 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
655					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
656					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 7.89 (m, 7H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H).	DMSO	>98	N5
657					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 7.89 (m, 7H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H).	DMSO	>98	N5

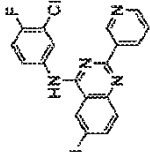
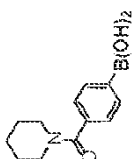
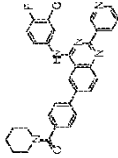
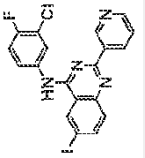
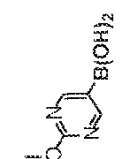
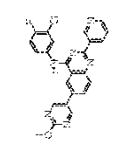
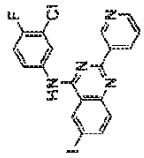
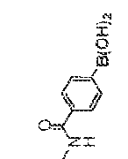
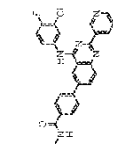
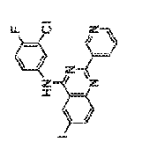
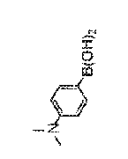
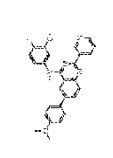
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					2H), 7.46 (s, 1H).			
658					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 - 8.61 (m, 2H), 8.34 - 8.22 (m, 2H), 8.05 - 7.84 (m, 4H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	DMSO	>98	N5
659					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 3H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
660					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.30 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
661					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 3H), 8.29 - 8.16 (m, 3H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.98 (d, J =	DMSO	>98	N5

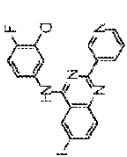
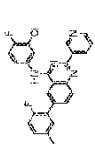
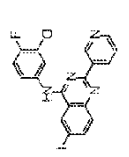
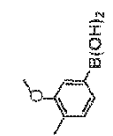
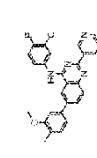
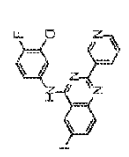
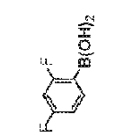
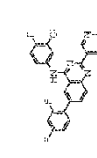
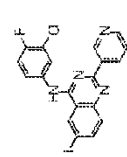
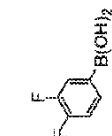
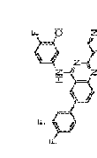
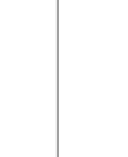
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					8.6 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).			
662					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.53 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).	DMSO	>98	N5
663					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
664					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
665					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 2H), 8.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.34 - 8.18 (m,	DMSO	>98	N5

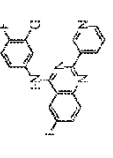
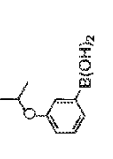
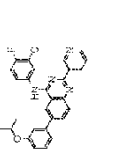
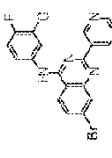
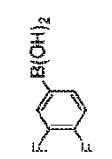
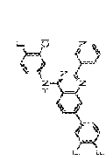
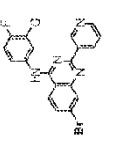
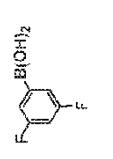
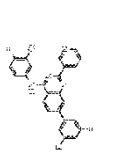
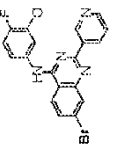
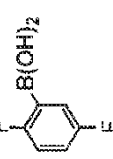
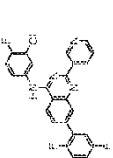
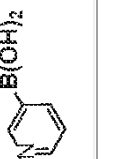
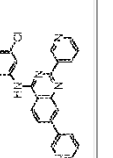
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					2H), 8.09 - 7.86 (m, 5H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 4H).			
666				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.08 - 9.02 (m, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.89 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 3H), 7.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	N5
667				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.16 - 9.02 (m, 2H), 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 27.3, 13.6 Hz, 7H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 3.8 Hz, 3H).	DMSO	>98	N5
668				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.99 - 8.83 (m, 3H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
669				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 3H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.99 (d,	DMSO	>98	N5

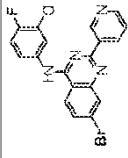
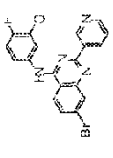
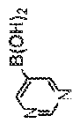
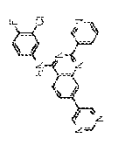
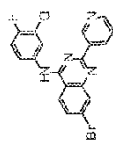
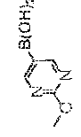
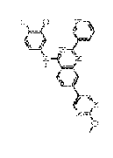
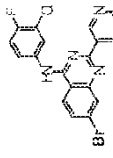
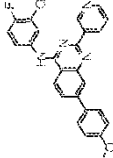
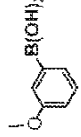
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					$J = 8.7 \text{ Hz, 1H, 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 4.9 \text{ Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)}$			
670				HCl	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 10.77 \text{ (s, 1H), 9.52 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1H), 9.09-8.95 (m, 2H), 8.90 (dd, } J = 5.2, 1.5 \text{ Hz, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.23 (dd, } J = 6.8, 2.6 \text{ Hz, 1H), 8.05 (d, } J = 8.7 \text{ Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.56 (t, } J = 9.1 \text{ Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)}$	DMSO	>98	N5
671				HCl	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 10.77 \text{ (s, 1H), 9.52 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1H), 9.09 - 8.95 (m, 2H), 8.90 (dd, } J = 5.2, 1.5 \text{ Hz, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.23 (dd, } J = 6.8, 2.6 \text{ Hz, 1H), 8.05 (d, } J = 8.7 \text{ Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.56 (t, } J = 9.1 \text{ Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)}$	DMSO	>98	N5
672				HCl	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 10.67 \text{ (s, 1H), 9.47 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 2H), 8.89 (dd, } J = 5.3, 1.5 \text{ Hz, 1H), 8.26 (dd, } J = 8.8, 1.9 \text{ Hz, 1H), 8.18 (dd, } J = 6.8, 2.6 \text{ Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 3H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (t, } J = 9.1 \text{ Hz, 1H)}$	DMSO	>98	N5
673				HCl	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 10.82 \text{ (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.17 - 9.04 (m, 1H), 9.04 - 8.93 (m, 2H), 8.34 (dd, } J = 8.7, 1.7 \text{ Hz, 1H), 8.18 (dd, } J = 6.8,$	DMSO	>98	N5

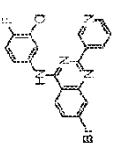
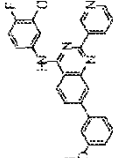
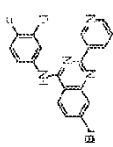
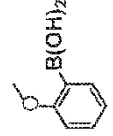
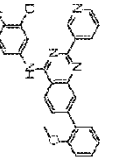
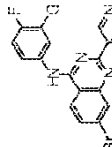
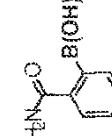
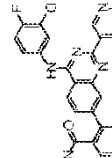
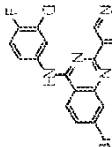
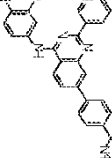
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 4.82 (dt, J = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H).			
674				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 1H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 4H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	N5
675				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
676				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 2H), 8.08 - 7.91 (m, 3H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.51 (ddd, J = 14.7, 14.2, 6.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
677				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.60 - 9.49 (m, 1H), 9.37 - 9.31 (m, 1H), 8.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.95 - 8.81 (m, 3H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 2H), 8.04 - 7.87 (m, 3H), 7.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	N5

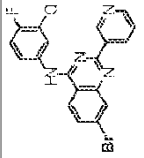
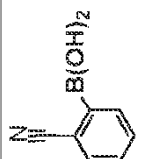
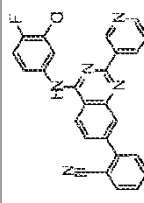
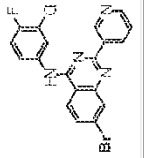
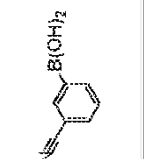
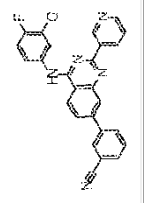
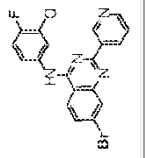
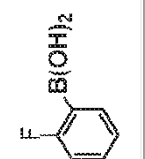
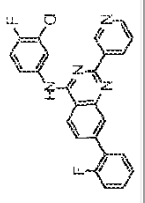
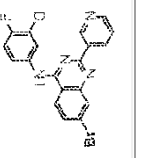
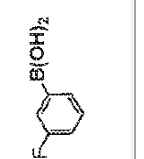
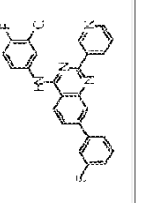
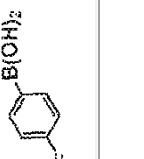
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
								
678				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 1H), 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	N5
679				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.58 - 9.49 (m, 1H), 9.21 (s, 2H), 9.09 - 8.98 (m, 1H), 8.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
680					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.75-8.67 (m, 2H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 4H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
681					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.55 - 9.46 (m, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 2H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz,	DMSO	>98	N5

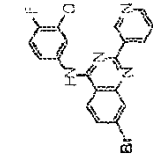
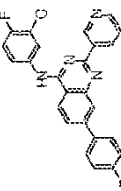
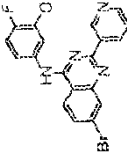
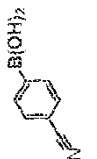
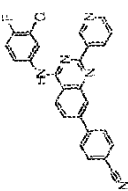
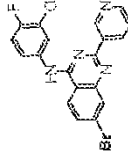
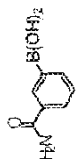
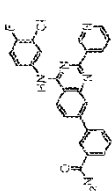
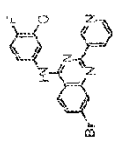
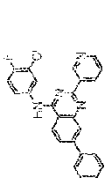
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).			
682					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 6H), 7.40 (s, 1H).	DMSO	>98	N5
683					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.61 - 9.53 (m, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 3H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 - 7.99 (m, 6H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H).	DMSO	>98	N5
684					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.55	DMSO	>98	N5

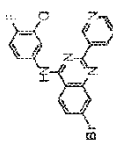
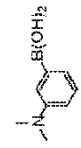
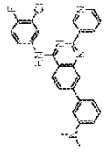
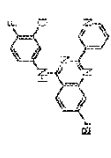
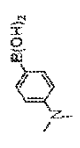
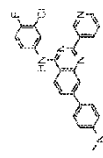
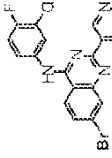
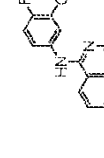
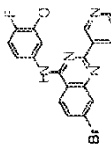
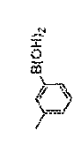
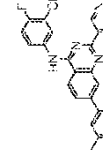
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78 - 8.62 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.80 (m, 5H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H).			
686					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.60 - 9.55 (m, 1H), 8.77 - 8.65 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 3H).	DMSO	>98	N5
687					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75-8.61 (m, 3H), 8.32 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
688					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.60 - 9.53 (m, 1H), 8.74 - 8.61 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
689					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.60 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.88 (m, 4H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	N5

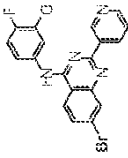
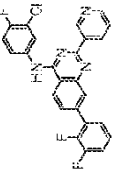
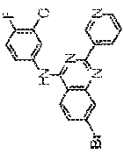
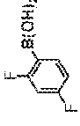
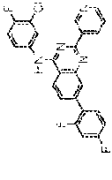
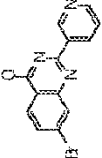
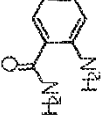
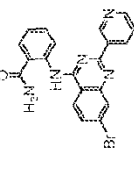
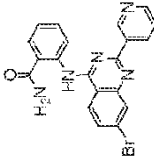
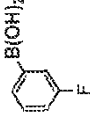
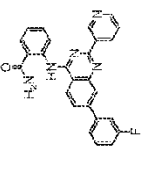
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
								
690					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 - 8.60 (m, 3H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 MHz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.10 - 7.97 (m, 3H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
691				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H).	DMSO	>98	N5
692				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 4H).	DMSO	>98	N5

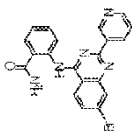
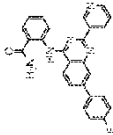
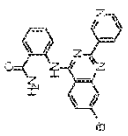
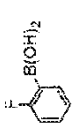
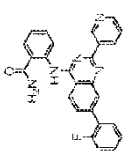
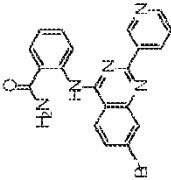
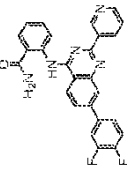
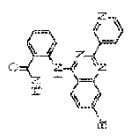
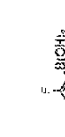
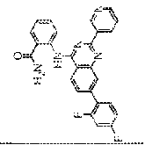
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
693				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.91 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.75 - 7.48 (m, 4H), 3.18 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
694				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 3.05 (s, 6H).	DMSO	>98	N5
695				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).	DMSO	>98	N5
696				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 - 8.84 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.78 (m, 4H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	N5

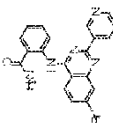
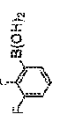
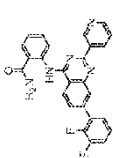
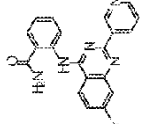
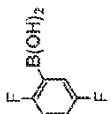
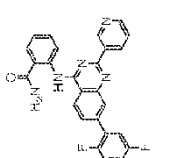
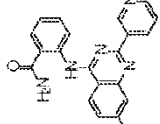
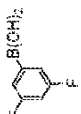
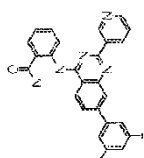
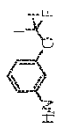
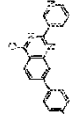
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
697				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 2H), 8.06 - 7.88 (m, 3H), 7.63 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.35 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
698				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 - 8.92 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 - 7.78 (m, 4H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 1H).	DMSO	>98	N5
699				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.22 - 8.07 (m, 2H), 8.03 - 7.86 (m, 4H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	Scheme 4 synthesis using Método N6 coupling
700				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.21 - 9.08 (m, 1H), 0.07 - 8.89 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 3H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 2H).	DMSO	>98	N6
701				2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 9.65	DMSO	>98	N6

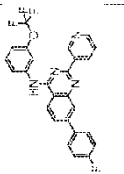
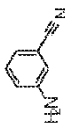
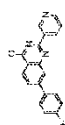
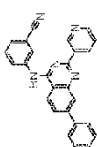
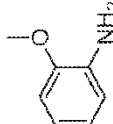
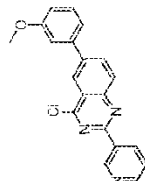
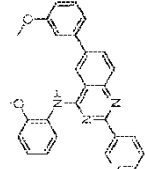
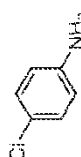
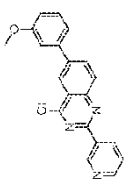
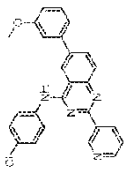
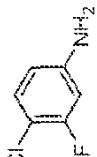
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
				HCl	(s, 1H), 9.13 - 8.99 (m, 2H), 8.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.84 (m, 5H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H).			
702				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 - 7.86 (m, 4H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 1H).	DMSO	>98	N6
703				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.03 - 8.91 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 8.16 - 7.86 (m, 5H), 7.84 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 1H).	DMSO	>98	N6
704				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.32 - 9.22 (m, 1H), 9.02 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 2H).	DMSO	>98	N6

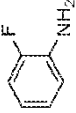
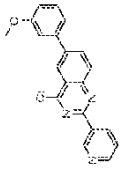
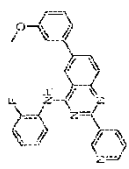
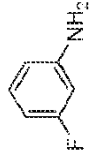
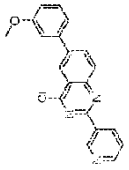
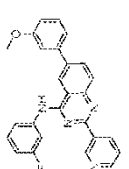
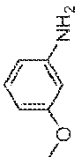
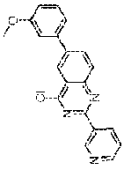
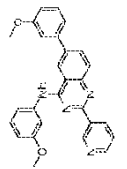
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
705				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 7.87 (m, 3H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H).	DMSO	>98	N6
706				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.05 - 8.89 (m, 2H), 8.67 - 8.45 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 3H), 7.79 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H).	DMSO	>98	N6
707				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.08 - 8.88 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 2H), 8.19 - 8.09 (m, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 3H), 7.83 - 7.63 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H).	DMSO	>98	N6
708				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.08 - 7.98 (m, 3H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 1H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

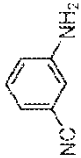
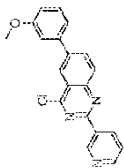
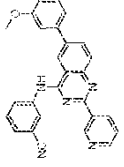
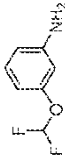
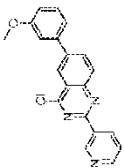
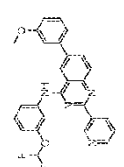
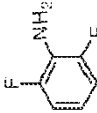
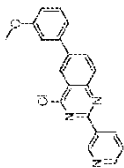
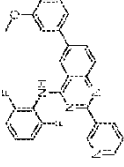
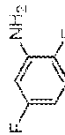
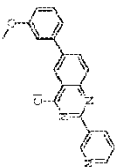
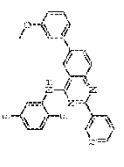
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					1H).			
709				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 1H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 3H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
710					¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 3.81(s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.11-7.71 (m, 9H), 7.91 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.53-8.64 (m, 2H), 8.87 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.37 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 9.83 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
711					¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.04 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.48-7.57 (m, 5H), 7.98 (dd, 1H, J = 7.1, 1.7 Hz), 8.26-8.29 (m, 3H), 8.27 (dd, 1H, J = 7.1, 8.7 Hz), 8.78-9.53 (m, 3H), 9.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
712					¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.05 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H, J = 7.1, 1.7 Hz), 8.25-8.29 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H, J = 7.1, 8.7 Hz), 8.78-9.53 (m, 3H), 9.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

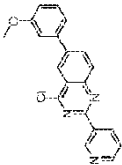
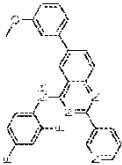
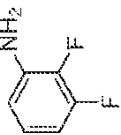
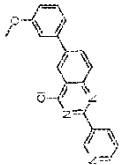
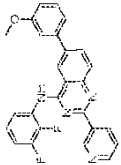
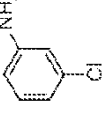
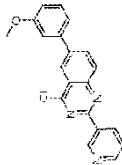
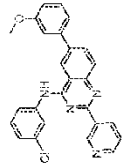
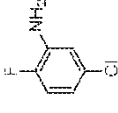
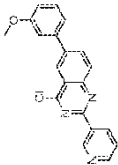
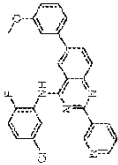
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
713					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.05-7.51 (m, 9H), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.54-8.88 (m, 3H), 9.38 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
714					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.46-7.76 (m, 8H), 7.95 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.69-8.87 (m, 3H), 9.56 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
715					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.81-7.56 (m, 2H), 7.40-7.70 (m, 7H), 7.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.69-8.89 (m, 3H), 9.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
716					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.50-8.39 (m, 10H), 8.86-8.98 (m, 3H),	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

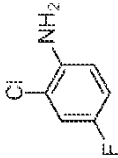
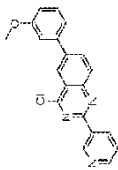
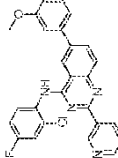
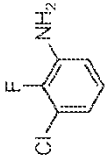
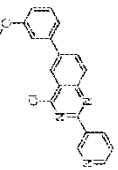
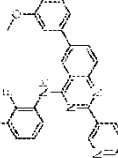
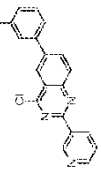
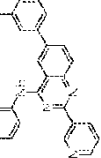
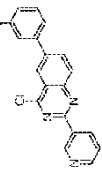
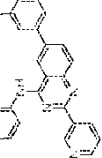
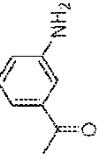
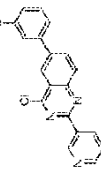
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					9.58 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)			
717					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.81-8.26 (m, 4H), 8.26-8.90 (m, 3H), 9.57 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
718					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.87 (s, 3H), 7.03-7.50 (m, 8H), 7.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.48-8.91 (m, 3H), 9.30 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
719					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.03-7.54 (m, 8H), 7.97 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.56-8.86 (m, 3H), 9.40 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
720					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.03-7.52 (m, 8H), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.52-8.85 (m, 3H), 9.38 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

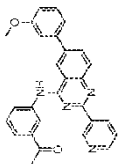
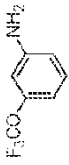
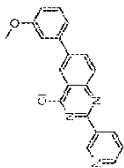
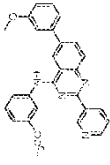
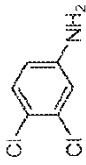
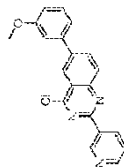
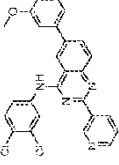
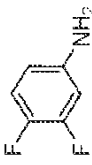
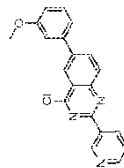
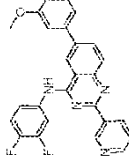
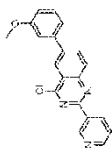
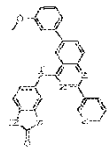
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
								
721					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.87 (s, 3H), 7.05-7.54 (m, 8H), 8.00 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.55-8.87 (m, 3H), 9.38 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
722					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.89 (s, 3H), 7.05-7.53 (m, 7H), 7.93 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.74-8.89 (m, 3H), 9.55 (s, 1H), 10.27 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
723					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.03-7.54 (m, 7H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.56-8.85 (m, 3H), 9.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
724					1H NMR (DMSO-d6) ppm 3.88 (s, 3H), 7.03-7.74 (m, 8H), 7.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.52-8.87 (m, 3H), 9.32 (s, 1H),	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

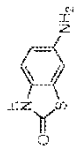
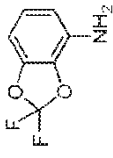
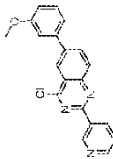
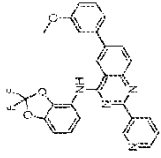
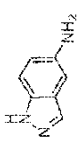
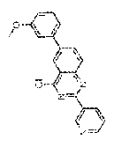
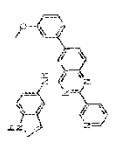
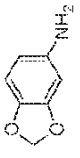
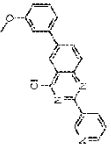
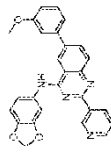
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					10.22 (s, 1H)			
725					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.89 (s, 3H), 7.05-7.71 (m, 8H), 7.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.67-8.92 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
726					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.89 (s, 3H), 7.03-7.71 (m, 9H), 7.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.67-8.92 (m, 3H), 9.37 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
727					¹ H NMR (DMSO-d ₆ at 70 °C) ppm 3.89 (s, 3H), 7.02-7.52 (m, 8H), 7.90 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.74-8.91 (m, 3H), 9.52 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
728					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.50 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.49-7.85 (m, 9H), 8.01-8.96 (m, 4H), 9.58 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

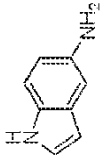
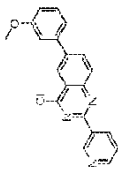
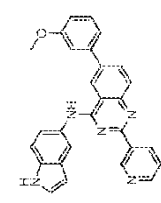
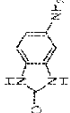
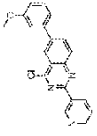
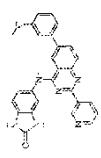
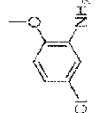
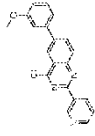
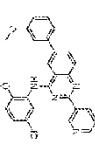
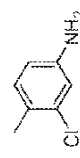
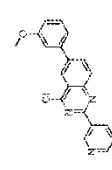
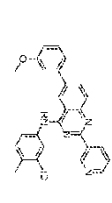
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
								
729					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.89 (s, 3H), 7.04 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49-8.30 (m, 9H), 8.77-8.91 (m, 3H), 9.55 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
730					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.89 (s, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.49-8.32 (m, 9H), 8.91-9.04 (m, 3H), 9.54 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
731					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.44-8.25 (m, 9H), 8.71-8.84 (m, 3H), 9.52 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
732					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.02 - 8.72 (m, 3H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 32.2, 5.3 Hz, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 -	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

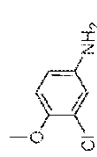
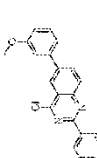
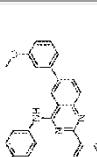
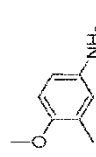
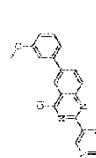
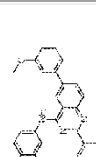
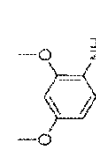
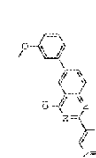
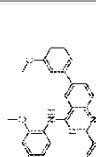
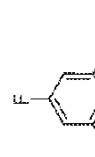
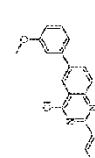
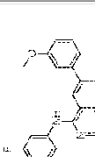
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).			
733					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 21.1, 5.9 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
734					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
735					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71-8.58 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 23.9, 5.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.34 (m, 5H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
736					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m,	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

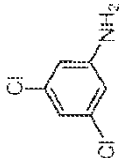
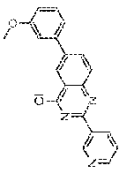
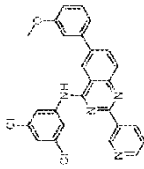
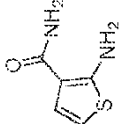
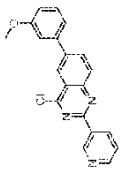
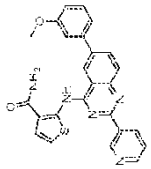
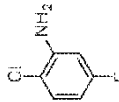
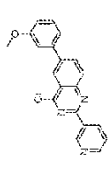
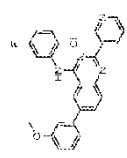
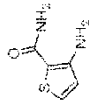
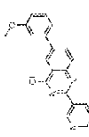
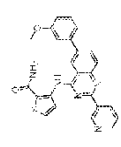
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
					2H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 4.7, 3.1 Hz, 3H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 3.88 (s, 3H).			
737				HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 28.9, 5.8 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 3.89 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
738					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 4H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
739					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.40 (m, 4H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

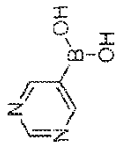
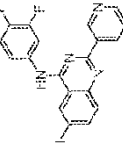
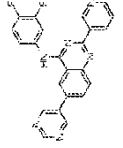
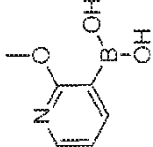
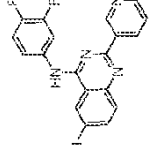
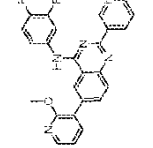
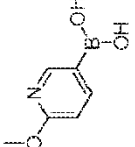
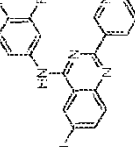
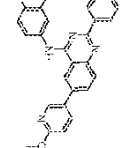
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
740					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 5H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
741					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
742					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 5H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
743					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

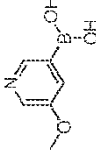
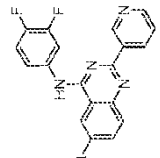
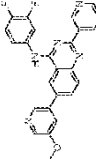
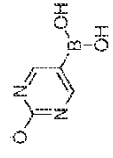
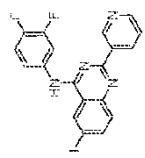
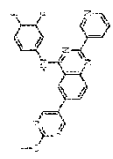
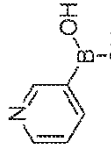
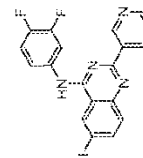
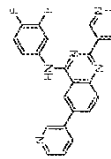
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento
744					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.87 (d, J = 26.7 Hz, 3H), 8.31 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
745					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.27 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 14.6, 8.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1
746				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 23.2, 6.7 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).	DMSO		N6/F5 seguido de G1
747					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.92 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	N6/F5 seguido de G1

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
748				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 19.3, 9.0 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
749					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 3H), 8.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
750				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.10 - 8.99 (m, 2H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 13.0, 7.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 19.7, 9.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		

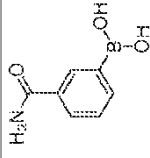
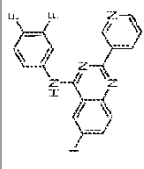
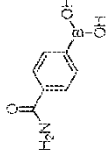
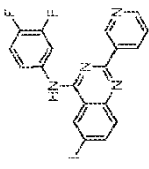
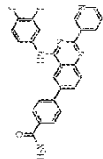
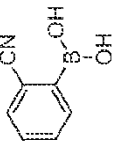
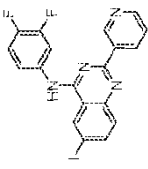
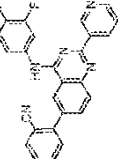
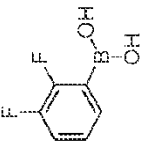
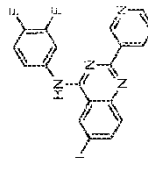
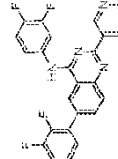
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
751				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 14.9, 4.8 Hz, 2H), 8.90 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 8.11 (ddd, J = 12.9, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
752					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 2H), 8.28 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
753					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 - 8.60 (m, 3H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
754					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.79	DMSO	>98	Método N6		

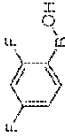
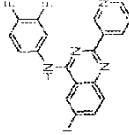
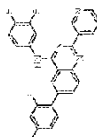
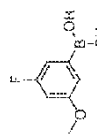
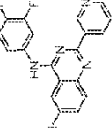
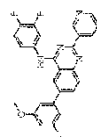
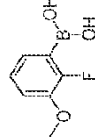
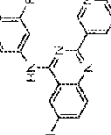
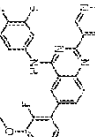
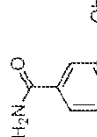
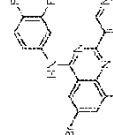
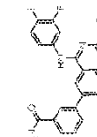
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					- 8.62 (m, 3H), 8.24 - 8.06 (m, 2H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 15.3, 10.1, 4.8 Hz, 3H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).					
755				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 9.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.13 - 9.02 (m, 3H), 8.96 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.56 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 13.0, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
756					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
757				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.19 - 9.05 (m, 2H), 8.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 3H).	DMSO	>98	Método N6		

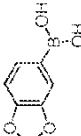
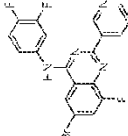
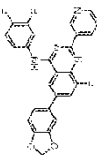
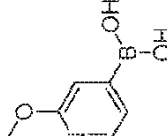
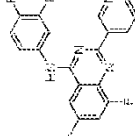
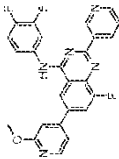
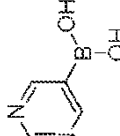
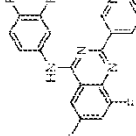
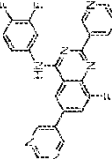
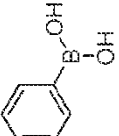
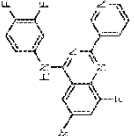
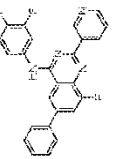
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 3H).					
758				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.96 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.16 - 7.96 (m, 8H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (s, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
759				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.98 - 8.77 (m, 3H), 8.23 - 8.02 (m, 4H), 7.99 - 7.65 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 19.1, 9.4 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
760				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.95 - 8.84 (m, 2H), 8.21-8.02 (m, 3H), 7.93 (dt, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
761				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03	DMSO	>98	Método N6		

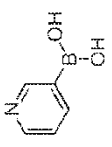
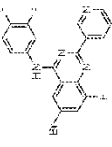
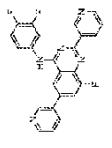
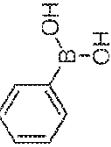
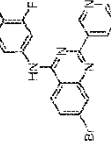
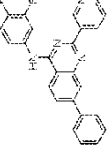
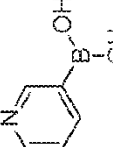
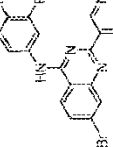
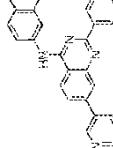
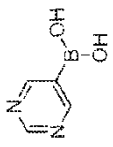
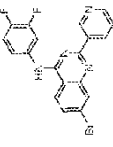
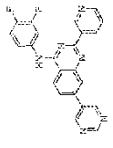
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 1H).					
762				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 23.2, 4.9 Hz, 2H), 8.95 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.15 - 7.96 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 12.9, 1.6 Hz, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
763				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 3H), 7.96 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 19.8, 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
764				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H).	DMSO	>98	Método N6		

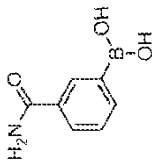
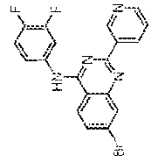
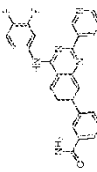
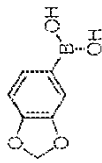
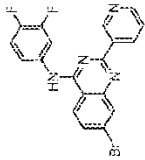
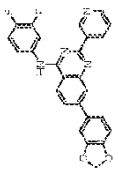
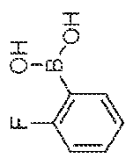
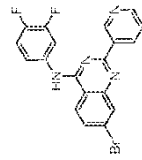
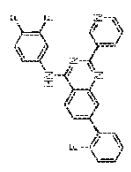
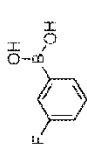
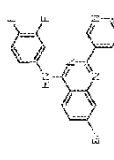
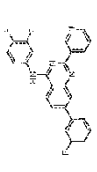
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
765				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H).	DMSO	>98	Método N6		
766					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.3, 5.7 Hz, 3H), 7.42 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
767				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 9.52 - 9.41 (m, 3H), 9.26 (s, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 2H), 8.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
768				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.91 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 11.9, 1.6 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 4H).	DMSO	>98	Método N6		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
769				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 9.01 - 8.94 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 11.6, 1.3 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 19.7, 9.2 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
770				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 4H).	DMSO	>98	Método N6		
771				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 9.54 - 9.45 (m, 2H), 9.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 9.10-8.93 (m, 4H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 4H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 19.6, 9.2 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
772				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.17 -	DMSO	>98	Método N6		

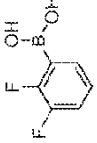
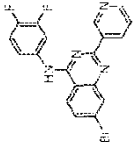
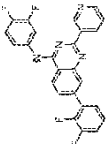
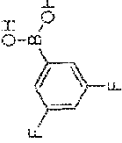
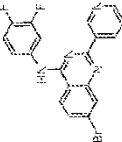
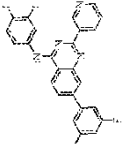
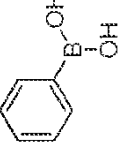
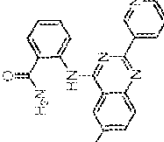
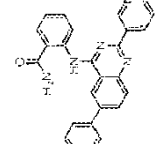
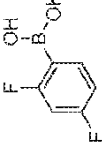
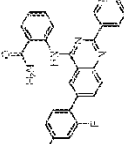
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
773				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 17.5, 6.7 Hz, 2H), 8.42 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22 - 7.94 (m, 5H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.46 (m, 3H).	DMSO	>98	Método N6		
774				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.95 - 8.78 (m, 2H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.7, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.37 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).	DMSO	>98	Método N6		
775				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.01 - 8.88 (m, 1H), 8.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H).	DMSO	>98	Método N6		
776				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 -	DMSO	>98	Método N6		

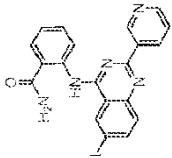
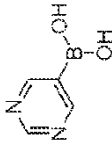
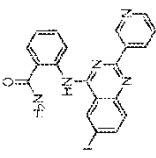
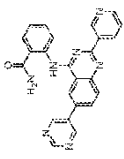
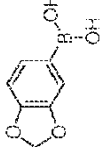
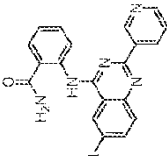
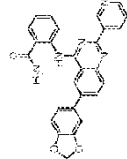
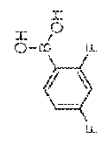
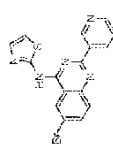
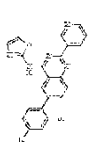
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.04 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 1H).					
777				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 - 7.91 (m, 6H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 19.7, 9.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
778				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 3H), 7.96 - 7.71 (m, 3H), 7.63-7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
779				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 3H), 7.93 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 2H).	DMSO	>98	Método N6		
780				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.19	DMSO	>98	Método N6		

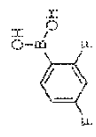
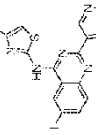
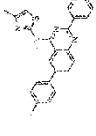
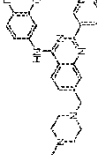
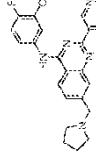
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.06-8.96 (m, 1H), 8.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 3H), 7.93 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.35 (m, 1H).					
781				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 - 7.95 (m, 3H), 7.80 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
782				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.13 - 7.92 (m, 4H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
783				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.00 - 8.91 (m, 2H), 8.44 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 8.18-7.89 (m, 5H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H).	DMSO	>98	Método N6		

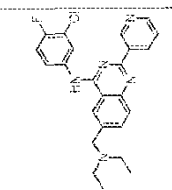
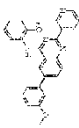
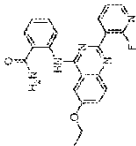
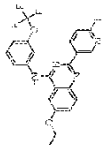
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
										
784				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.38 - 9.27 (m, 3H), 9.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 25.3, 6.7 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método N6		
785				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.09-7.89 (m, 4H), 7.74 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H).	DMSO	>98	Método N6		
786				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.79 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 9.26 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 9.00-8.90 (brm, 2H), 8.18 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 8.01 (brt, J = 6.28 Hz, 1H), 7.86-	DMSO	>98	N6 using Na ₂ CO ₃ instead of K ₃ PO ₄		

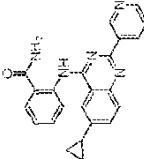
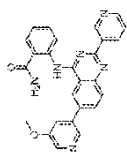
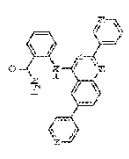
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					7.80 (brn, 1H), 7.72 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32 (brn, 1H). No se observaron el 1H de 2HCl y NH.					
787					1H NMR (DMSO-d6) ppm 12.63 (brs, 1H), 9.80 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.05-8.91 (brn, 2H), 8.76 (brd, J = 4.6 Hz, 1H), 8.10 (brd, J = 8.64 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.86-7.80 (brn, 1H), 7.66-7.62 (brn, 1H), 7.51-7.45 (brn, 1H), 7.34-7.30 (brn, 1H), 6.94 (brs, 1H), 2.35 (brs, 3H).	DMSO	>98	N6 using Na ₂ CO ₃ instead of K ₃ PO ₄		
788					1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, J = 8.0 Hz, 2H), 2.55 (s, J = 20.6 Hz, 8H), 2.30 (s, 3H).	CD3OD	99	Método N3	463.0 (M+1)	Método C
789					-		99	Método N3	434.0 (M+1)	Método C
790					-		99	Método N3	436.0 (M+1)	Método C

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
										
791					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.20 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	95	Método N1	422.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
792				HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 3H), 7.68 - 7.58 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 2.8 Hz, 3H).	DMSO	95	Método N1	404.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
793				HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J =	DMSO	95	Método N1	445.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

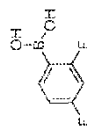
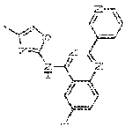
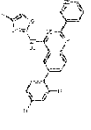
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.0 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 3H).					
794				2HCl		DMSO	95	Método N1	382.5 (M+1)	Método C
795				3HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 13.10 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.58 - 8.36 (m, 3H), 8.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).	DMSO	95	Método N1	449.4 (M+1)	Método C
796				3HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.79 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 9.05 - 8.96 (m, 2H), 8.63 - 8.46 (m, 4H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 11.6, 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	95	Método N1	419.1 (M+1)	Método C
797				3HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.81 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.08 - 8.93	DMSO	95	Método N1	419.1 (M+1)	Método C

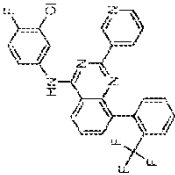
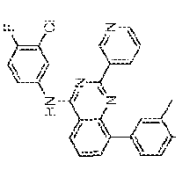
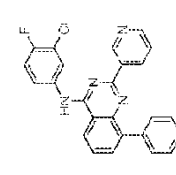
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS

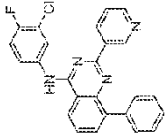
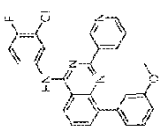
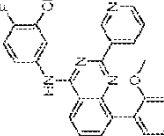
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje Pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
801				MsOH	6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H). ¹H HNMR (DMSO-d6) ppm 9.78 (brs, 1H), 9.20-8.80 (br, 3H), 8.14 (brd, J = 8.64Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.64Hz, 1H), 7.83 'brm, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.00 (brs, 1H), 2.36 (brs, 3H), 2.30 (brs, 3H). No se observaron el 1H de MsOH y NH.	DMSO	>98	N6 using Na ₂ CO ₃ instead of K ₃ PO ₄		

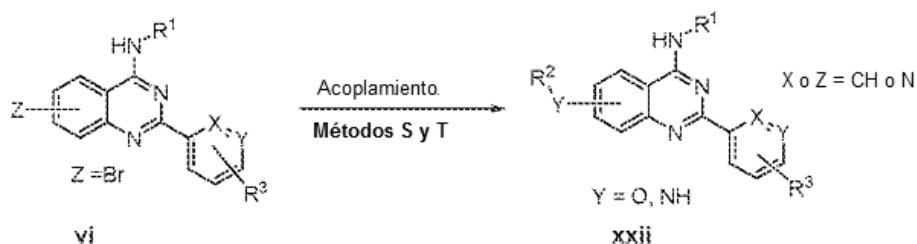
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
802			494.87	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.18 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 2H), 8.34 - 8.24 (m, 2H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 4H), 7.56 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H).	DMSO	495.0, 497.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método N1
803			458.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.73-8.63 (m, 1H), 8.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.31 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).	DMSO	459.0, 461.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₄)	95	Método N1
804			427.86	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 9.42 (d, J = .5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.69 - 8.63 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 3H), 7.59-7.52 (m, 2H).	DMSO	428.0, 430.0 (M+1) 214.6 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método N1
805			426.87	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.43	DMSO	427.1,	Método A	95	Método N1

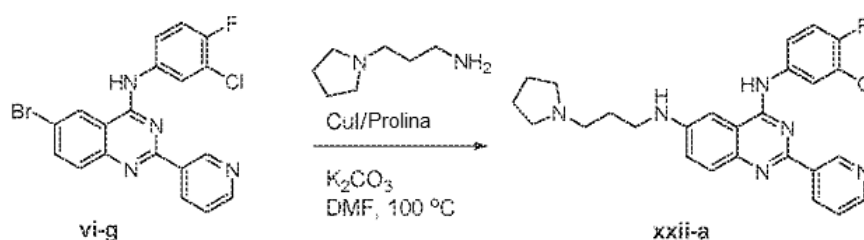
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo de sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.84, 2.60 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H).		429.1 (M+1)	(TFA)		
806			456.9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 2H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 2H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 3H).	DMSO	457.1, 459.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método N1
807			456.9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.10 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.41 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H).	DMSO	457.1, 459.1 (M+2)	Método B (NH4HCO3)	95	Método N1

Esquema 20: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xxii

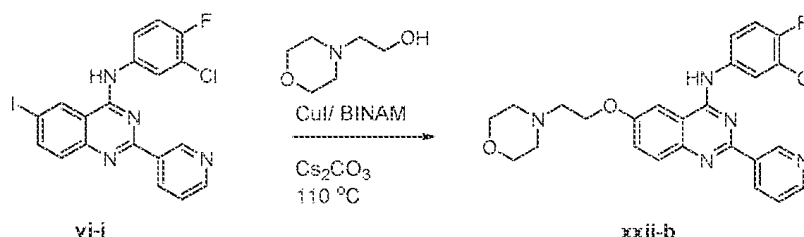


Esquema 21: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxii (véase el Esquema 20)



- 5 Método S: **N⁴-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-N⁶-(3-(pirrolidin-1-il)propil)quinazolin-4,6-diamina (xxii-a)** Un vial de reacción de 2,0 dram fue cargado con 6-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il) quinazolin-4-amina (sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo ácido **5-bromo-2-nitro-5-propoxi-benzoico** y 3-cloro-4-fluoroanilina por **2-aminobenzamida**) (100 mg, 0,233 mmol, 1,0 equiv), 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina (40 mg, 0,345 mmol, 1,5 equiv), yoduro de cobre(I) (4.4 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv), *L*-prolina (5,3 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv) y carbonato de potasio (96 mg, 0,69 mmol, 3,0 equiv) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El Producto bruto se purificó mediante TLC-prep. (sílice, placa de 2000 micras, diclorometano al 95% - metanol al 5% - NH₄OH al 0,1%) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido pardo (17,2 mg, 15%). LCMS $m/z = 477,4$ ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 1,68 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 8,25 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,3, 3,5$ Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,52 (dd, $J = 11,0, 7,1$ Hz, 2H), 7,36-7,19 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,69 (m, 6H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,75 (s ancho, 4H).

Esquema 22: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxii (véase el Esquema 20)

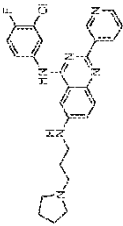
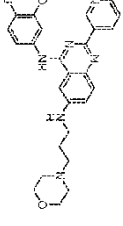
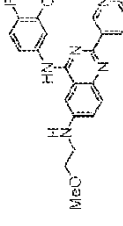


- 20 Método T: **N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-morfolinoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (xxii-b)** Un vial de reacción de 2,5 dram se cargó con N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (0,250 g, 0,524 mmol), 2-morfolinoetanol (1 mL, 8,17 mmol) como diDisolventee, yoduro de cobre(I) (0,020 g, 0,105 mmol), 2,2'-diamino-1,1'-binaftilo racémico (0,030 g, 0,105 mmol) y carbonato de cesio (0,513 g, 1,573 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo sólido se purificó vía ISCO (gradiente de sílice, 12 g de columna, diclorometano al 95% - metanol al 5% - NH₄OH al 0,1%) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido pardo. El sólido se lavó adicionalmente con una mezcla de agua y disolución saturada de NaHCO₃ y se secó.

5 El Productoo se purificó adicionalmente en columna por TLC prep. (gel de sílice, 1000 micras, diclorometano al 95% - metanol al 5% - NH₄OH al 0,1%) para proporcionar el Productoo deseado en forma de un sólido pardo claro (21,2 mg, 8%). LCMS m/z = 480,0 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,09 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,81 (s, 1H), 9,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66-8,57 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,9, 4,3, 2,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 4,25 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,55-2,49 (m, 4H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 20** sustituyendo con la amina o el alcohol apropiado.

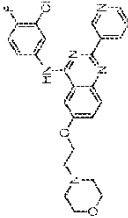
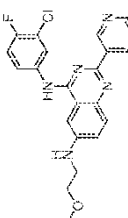
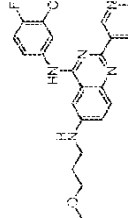
Tabla 5:

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
808			476.98	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 11.0, 7.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.69 (m, 1H).	DMSO	477.4 (M+1)	1.68	Método C	95	Método S
809			492.98	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.60 (td, J = 4.2, 2.4 Hz, 2H), 8.23 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.9, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (s, 1H).	DMSO	493 (M+1)	1.97	Método C	100	Método S
810			423.87	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.0, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.40 (t, 1H).	DMSO	423.9 (M+1)	2.16	Método C	100	Método S
811			463.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H).	DMSO	464.0 (M+1)	2.19	Método C	100	Método S

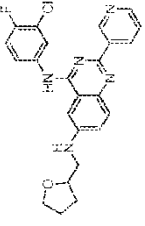
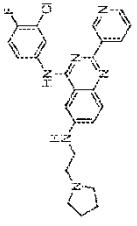
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.72						
812			449.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69-8.59 (m, 2H), 8.27 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 9.0, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz,	DMSO	449.9 (M+1)	2.12	Método C	100	Método S
813			409.84	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42	DMSO	409.9 (M+1)	1.86	Método C	100	Método S
814			463.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 9.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 8.23 (dd, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.38 (s,	DMSO	464.0 (M+1)	2.19	Método C	95	Método S

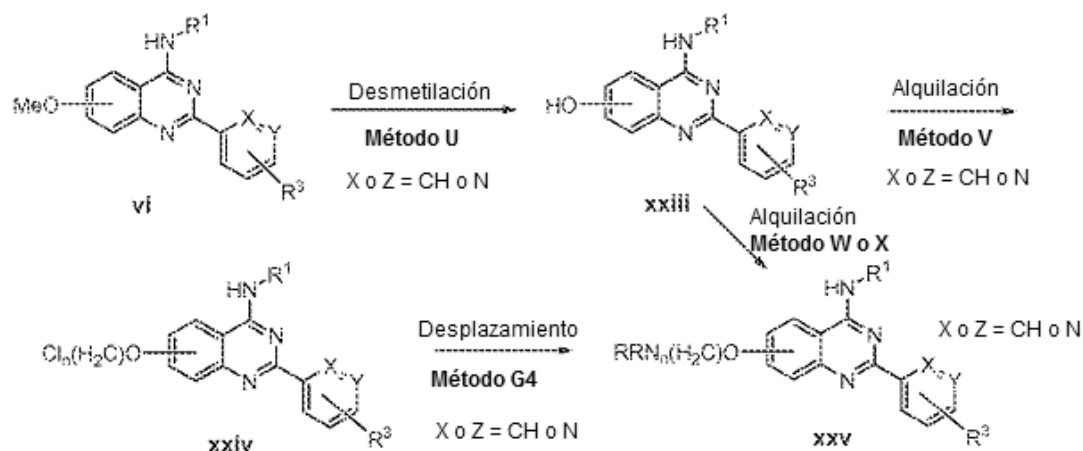
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
815			479.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66-8.57 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 4.25 (t, J = 5.8 Hz, 2H).	DMSO	480.0 (M+1)	2.09	Método C	91	Método T
816			423.87	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.0, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48-3.35 (m, 5H).	DMSO	423.9 (M+1)		Método C	99	Método S
817			437.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.34 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 5H), 1.92 (p, J = 6.5 Hz, 2H).	DMSO	438.1 (M+1)		Método C	99	Método S
818			449.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.65-	DMSO	449.9 (M+1)		Método C	94	Método S

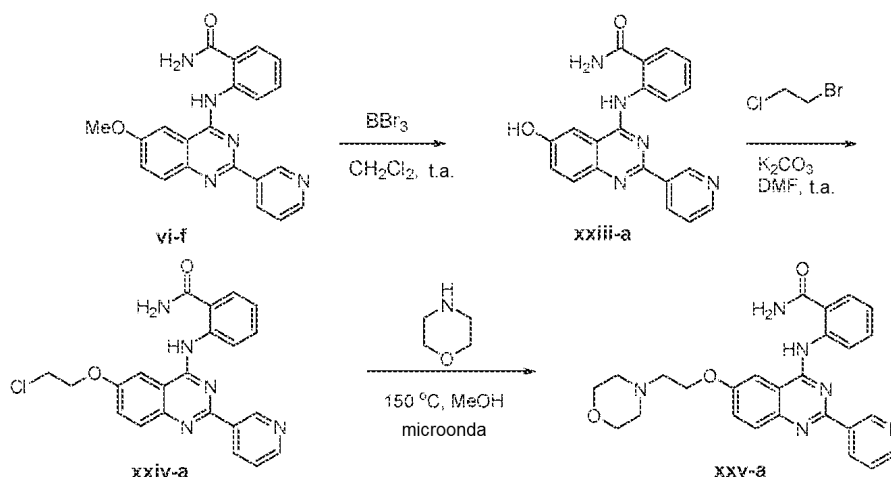
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.56 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.9, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.2, 7.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 5H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.74 -1.58 (m, 2H).						
819				¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.04 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.43 -8.31 (m, 1H), 8.14-8.01 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.67 (broad doublet, 4H), 3.41 (bs, 2H), 3.08 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.03 (bs, 2H), 1.91 (bs, 2H).	DMSO	463.9 (M+1)		Método C	95	Método S

Esquema 23: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xxv



Esquema 24: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxv (véase el Esquema 23)

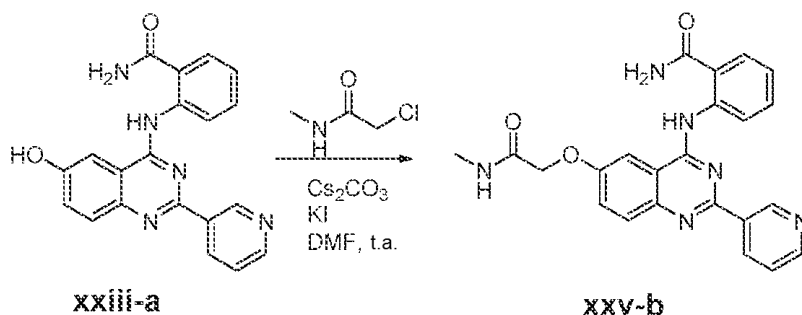


- 5 **Método U: 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (xxiii-a)** A una suspensión de 2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxi-benzoico) (371 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 mL) se añadió lentamente tribromuro de boro, disolución 1M en diclorometano (4,5 mL, 4,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se vertió cuidadosamente en una mezcla agitada vigorosamente de hielo y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración, se secó y después se agitó en una disolución acuosa saturada de NH₄Cl durante 1 h, después de lo cual la suspensión se filtró para dar el Producto deseado en forma de un sólido amarillento tostado (262 mg, 73%). LCMS m/z = 357,9 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,68 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,08-7,79 (m, 3H), 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

- 20 **Método V: 2-(6-(2-cloroetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (xxiv-a)** La suspensión de 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (50 mg, 0,14 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,015 mL, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (23 mg, 0,17 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y evaporación, se obtuvo el Producto bruto, que se lavó con hexano y se secó para dar 48 mg de 2-(6-(2-cloroetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido pardo claro (79%).

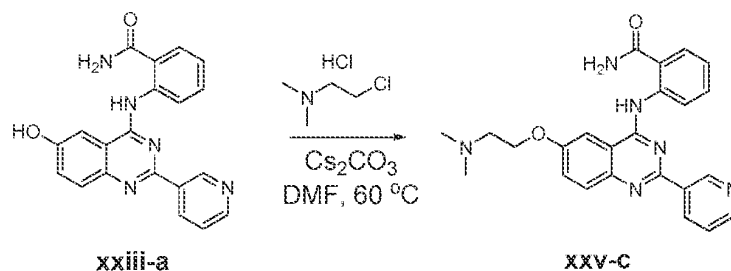
Método G4: 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (**xxv-a**) 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida se preparó a partir de 2-(6-(3-cloroetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida y morfolina de una manera análoga a la descrita para dihidrocloruro de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en el Esquema 9 utilizando el **Método G4** para dar 50 mg de 2-(6-(2-morfolinoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido amarillo claro. LCMS $m/z = 485$ ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 1,71 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,78-8,63 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,29-4,16 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 4H), 3,44-3,21 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 211).

Esquema 25: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxv-b (véase el Esquema 23)



Método W: 2-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida La suspensión de 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (**sintetizada como se describe en el Esquema 24**) (0,20 g, 0,56 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (90 mg, 0,80 mmol), carbonato de cesio (0,37 g, 1,12 mmol) y yoduro de potasio (0,19 g, 1,12 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla. El sólido resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con disolución de CH_2Cl_2 -THF (1:1) y se secó para dar 0,11 g de 2-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido pardo pálido (46%). LCMS $m/z = 429$ ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 1,65 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,82-8,64 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,32-8,17 (m, 1H), 8,10-7,87 (m, 3H), 7,81-7,49 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H).

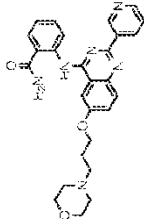
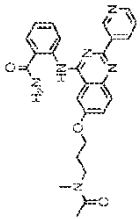
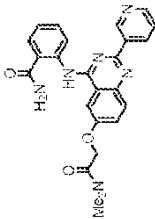
Esquema 26: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxv-c (véase el Esquema 23)



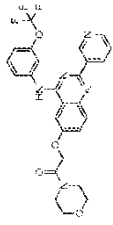
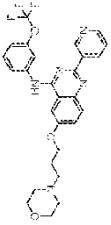
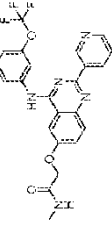
Método X: 2-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida Una suspensión de 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (**sintetizada como se describe en el Esquema 24**) (25 mg, 0,07 mmol), hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletetilamina (20 mg, 0,14 mmol) y carbonato de cesio (68,4 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *en vacío*. El Producto bruto se purificó por TLC-prep. (sílice, placa de 2000 micras, diclorometano al 95% - metanol al 5%- NH_4OH al 0,1%) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido pardo (12,6 mg, 40%). LCMS $m/z = 428,9$ ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 1,41 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 9,59 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,81-8,66 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,06-7,88 (m, 3H), 7,80-7,53 (m, 4H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,69 (s, 6H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 23** mediante sustitución con nucleófilo apropiado.

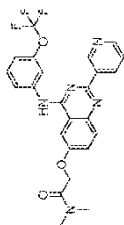
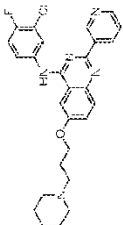
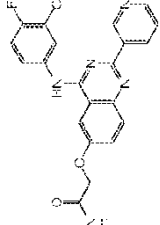
Tabla 6:

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
820			484.550	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.78 - 8.63 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.65-3.51 (m	DMSO	485 (M+1)	1.71	Método C	100	Métodos V, G4
821			470.523	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.24 - 9.08 (m, 1H), 8.82 - 8.61 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.09 - 7.84 (m, 3H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 3H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 2H), 3.63 - 3.42 (m, 2H), 3.07 - 2.77 (m, 3H), 2.2	DMSO	471 (M+1)	1.75	Método C	100	Métodos V, G4 seguidos de acilación con cloruro de acetilo/TEA en DCM a t.a.
822			442.470	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.82 - 8.60 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.05 - 7.80 (m, 3H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).	DMSO	443 (M+1)	1.63	Método C	100	Método W
823		HCl	561.94	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95	DMSO	526 (M+1)	2.02	Método C	100	Método W

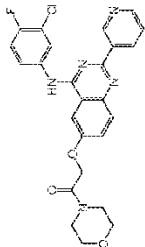
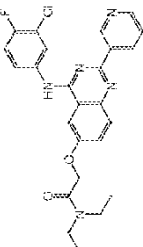
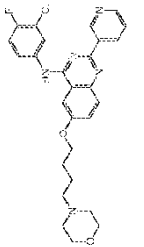
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.80 (m, 3H), 7.73 - 7.51 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.75 - 3.36 (m, 8H).						
824		HCl	598.44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 2	DMSO	526 (M+1)	2.25	Método C	100	Métodos V, G4
825			469.42	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.76 - 8.56 (m, 2H), 8.26 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	470 (M+1)	2.04	Método C	100	Método W
826			483.44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.74 - 8.57 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.83	DMSO	484 (M+1)	1.71	Método D	100	Método W

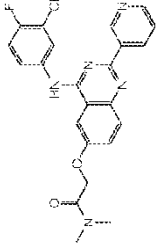
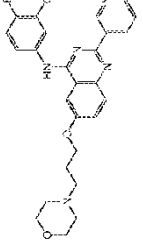
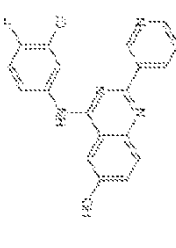
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(m, 2H), 7.70 - 7.46 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).						
827		HCl	564.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.18 (m, 2H), 8.04 - 7.83 (m, 3H), 7.68 - 7.47 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (s, 3H).	DMSO	492 (M+1)	1.81	Método C	100	Métodos V, G4
828			437.85	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.76 - 8.53 (m, 2H), 8.32 - 8.08 (m, 2H), 8.01 - 7.77 (m, 3H), 7.69 - 7.43 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	DMSO	438 (M+1)	1.65	Método D	100	Método W
829			493.92	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.76 - 8.57 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.80 (m, 3H), 7.69 - 7.43 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	DMSO	494 (M+1)	1.98	Método C	98	Método W

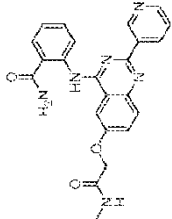
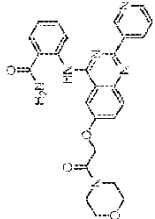
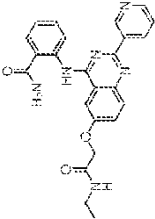
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.45 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 3.78 - 3.41 (m, 8H).						
830			479.93	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.76 - 8.53 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.76 (m, 3H), 7.71 - 7.41 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 3.52 - 3.09 (m, 4H), 1.37 - 0.88 (m, 6H).	DMSO	480 (M+1)	2.20	Método C	100	Método W
831		HCl	580.91	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 2H), 9.48 (s, 1H), 9.10 - 8.95 (m, 1H), 8.94 - 8.79 (m, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 7.83 (m, 3H), 7.68 - 7.46 (m, 2H), 4.39 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.79 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.53 -	DMSO	508 (M+1)	2.14	Método C	100	Métodos V, G4
832			451.88	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.71 - 8.58 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 3H),	DMSO	452 (M+1)	1.99	Método C	100	Método W

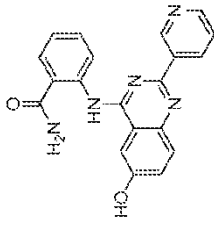
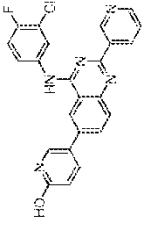
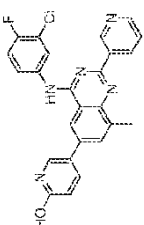
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.66 - 7.45 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).						
833		HCl	566.88	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 7.89 (m, 3H), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.26 (m,	DMSO	494 (M+1)	2.10	Método C	100	Métodos V, G4
834			366.78	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 - 9.59 (m, 1H), 9.53 - 9.41 (m, 1H), 8.71 - 8.48 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.35 (m, 3H).	DMSO	367 (M+1)	1.69	Método D	100	Método U
835			428.44	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.82 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (s,	DMSO	429 (M+1)	1.65	Método C	100	Método W

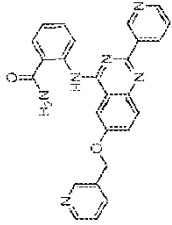
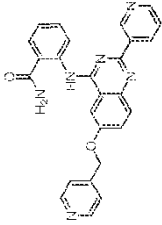
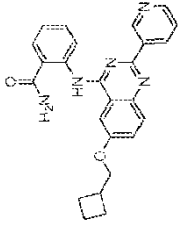
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				1H, 8.32 - 8.17 (m, 1H), 8.10 - 7.87 (m, 3H), 7.81 - 7.49 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.5 Hz, 3H).						
836			484.51	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.02 - 7.80 (m, 3H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.79 - 3.40 (m, 8H).	DMSO	485 (M+1)	1.72	Método C	91	Método W
837			442.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.78 - 8.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 - 7.88 (m, 2H), 7.79 - 7.47 (m, 4H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 1.18 - 0.93 (m, 3H).	DMSO	443 (M+1)	1.69	Método C	100	Método W
838			357.37	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H).	DMSO	357.9 (M+1)	1.68	Método C	100	Método U

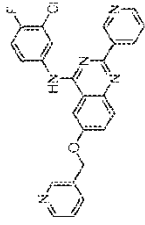
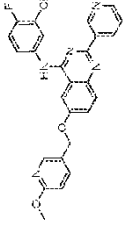
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				1H, 8.08 - 7.79 (m, 3H), 7.73 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H).						
839		2HCl	443.86	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (ddd, J = 12.2, 10.9, 5.2 Hz, 3H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 3H), 7.55 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H).	DMSO	443.9 (M+1)	1.87	Método C	100	Método U
840		2HCl	457.89	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).	DMSO	458.0 (M+1)	2.12	Método D	100	Método U
841			448.48	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.16	DMSO	449.2 (M+1)	1.93	Método C	96	Método X

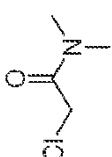
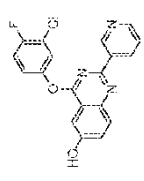
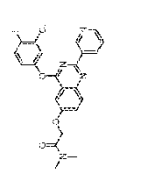
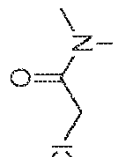
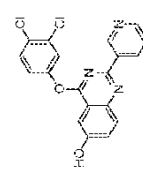
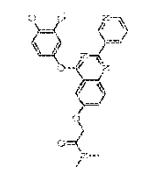
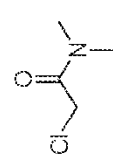
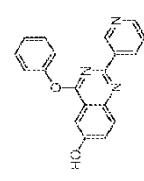
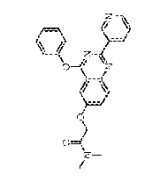
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.88 - 8.44 (m, 5H), 8.12 - 7.85 (m, 4H), 7.73 (q, J = 8.7 Hz, 3H), 7.58 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H).						
842			448.48	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.76 - 8.60 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.68 (dd, J = 15.6, 5.2 Hz, 3H), 7.57 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H).	DMSO	449.1 (M+1)	1.89	Método C	100	Método X
843			425.48	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 5H).	DMSO	426.2 (M+1)	2.46	Método C	100	Método X
844			457.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-6): δ	DMSO	458.1,		Método A	95	Método X

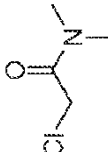
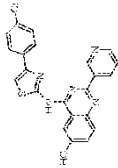
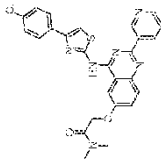
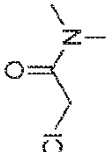
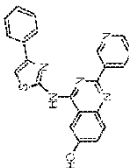
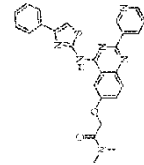
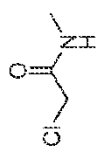
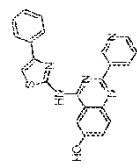
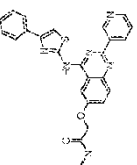
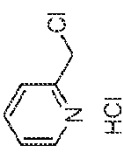
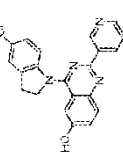
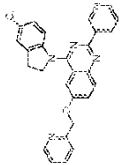
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención (min)	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				9.95 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.78 - 8.59 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.86 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 3H), 5.37 (s, 2H).		460.1 (M+1) 229.6, 230.3 (M/2+ 1)				
845			487.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 - 8.41 (m, 2H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.53 - 7.30 (m, 3H), 6.82 - 6.68 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).	DMSO	488.1, 490.1 (M+1) 244.6, 245.4 (M/2+ 1)		Método A	95	Método X

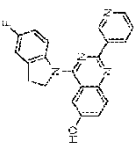
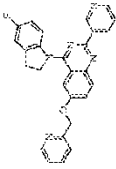
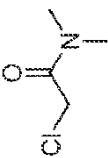
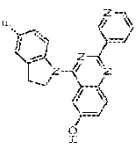
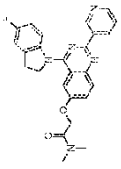
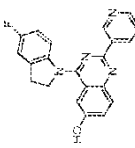
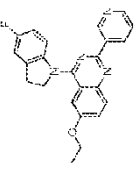
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
846				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).	DMSO	>98	Método X usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃
847					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.50 - 8.44 (m, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.88 (s, 3H).	DMSO	>98	Método X usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃
848					¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.45 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).	CDCl ₃	>98	Método X usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃
849				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.01-11.72	DMSO	>98	W

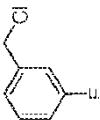
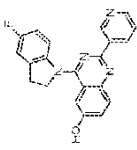
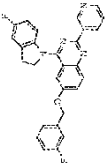
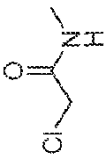
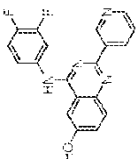
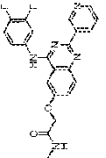
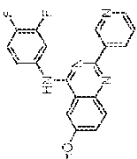
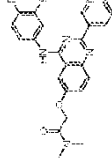
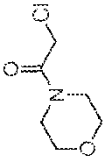
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					(m, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.40 - 9.30 (m, 1H), 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 5.05 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).			
850				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.47 - 9.36 (m, 1H), 9.01 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).	DMSO	>98	W
851				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 9.31 - 9.25 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.30 (s, 3H).	DMSO	>98	W
852				3HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.31 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.63 (m, 4H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H),	DMSO	>98	W

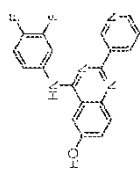
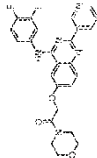
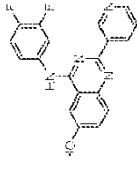
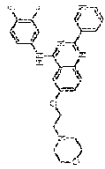
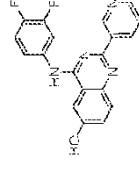
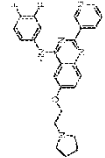
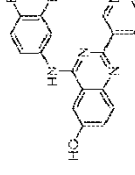
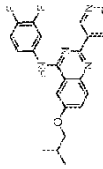
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					5.60 (s, 2H), 4.63 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H).			
853				3HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 2H), 8.00 - 7.66 (m, 5H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	DMSO	>98	W
854				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.30 - 9.18 (m, 1H), 9.00 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).	DMSO	>98	W
855				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 - 8.90 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.26 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	>98	W

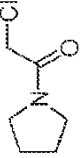
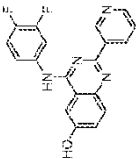
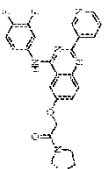
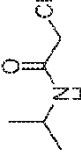
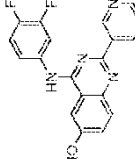
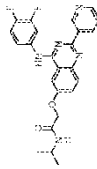
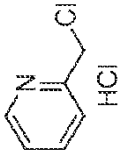
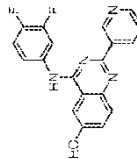
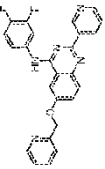
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
856				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.05 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H).	DMSO	>98	W
857				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 24.6, 3.5 Hz, 2H), 8.12 - 7.95 (m, 3H), 7.71 (dt, J = 9.1, 4.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 19.7, 9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	Método W
858					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (br s, J = 81.7 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 2H), 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.39 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).	DMSO	>98	Método W
859				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.67	DMSO	>98	Método W

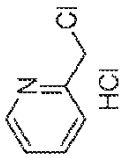
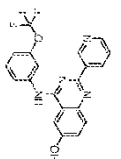
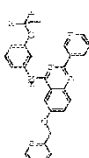
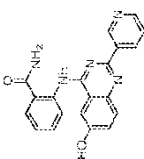
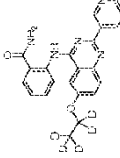
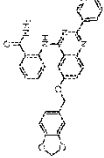
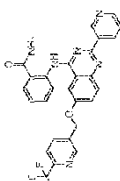
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					(dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 19.7, 9.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.29 - 3.00 (m, 8H).			
860				2HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 19.3, 6.0 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.81 (br s, 4H), 3.70 (br s, 4H).	DMSO	>98	Método W
861				3HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 19.6, 9.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.23 - 3.05 (m, 6H), 2.10 - 1.78 (m, 4H).	DMSO	>98	Método W
862				2HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 - 8.91 (m, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 3H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 4.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.24 - 2.00 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	DMSO	>98	Método W

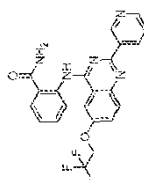
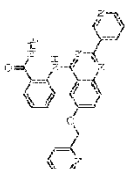
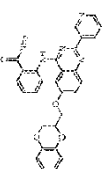
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
863				2HCl	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.71 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H).	DMSO	>98	Método W
864				2HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 - 7.97 (m, 3H), 7.75 (ddd, J = 11.9, 7.4, 3.3 Hz, 2H), 7.56 (dt, J = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H)..	DMSO	>98	Método W
865				3HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 7.0, 5.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 1H), 5.63 (s, 2H).	DMSO	>98	Método W
866				4HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.1 Hz,	DMSO	>98	Método W

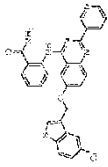
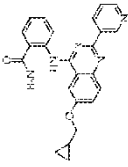
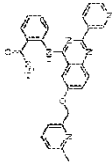
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					1H), 8.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 4H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).			
867				HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 - 7.85 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	94	Método X (K ₂ CO ₃ , DMF - THF (1 : 1), t.a)
868				2HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 4H), 7.80 - 7.64 (m, 3H), 7.26 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.19 (s, 2H).	DMSO	99	Método W
869				3HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 3H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H).	DMSO	98	Método X

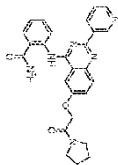
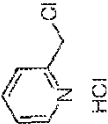
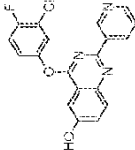
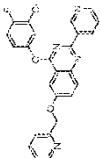
(continúa)

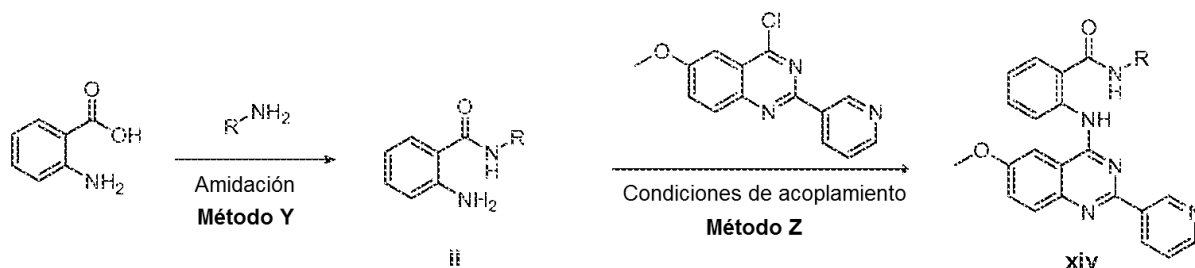
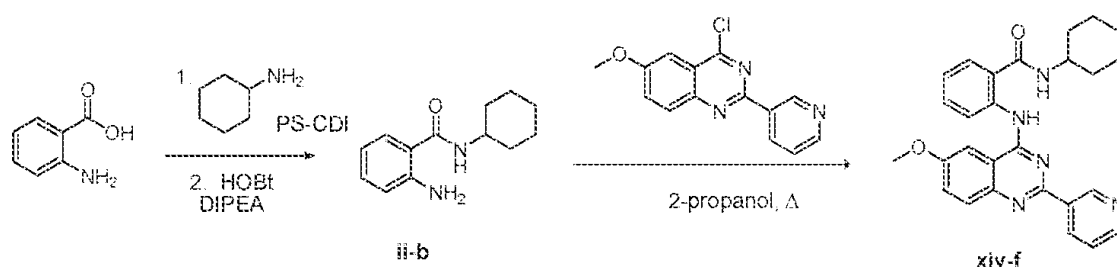
Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
870				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.1 Hz, 2H).	MeOD	95	Método W
871				4HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.96 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.99 - 7.79 (m, 5H), 7.74 - 7.54 (m, 6H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H).	DMSO-d ₆	95	Método X
872				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.82 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 4H), 7.74 - 7.69 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.53 (m, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H).	DMSO	95	Método X
873				3HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.07 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.05 - 9.00 (m, 2H), 8.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 2H), 7.99 - 7.97 (m, 3H), 7.91 -	DMSO	95	Método X

(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H).			
874				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.89 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 3H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 1H), 0.81 - 0.64 (m, 4H).	DMSO	95	Método X
875				3HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.78 (s, 3H).	DMSO	95	Método X
876				CF ₃ COOH	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.93 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.51 (m, 2H), 7.24 (t, J =	DMSO	95	Método W

(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					6.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H).			
1757					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 - 9.27 (m, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 4H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H).	DMSO	>98	Método W usando K ₂ CO ₃ en lugar de Cs ₂ CO ₃

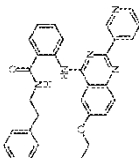
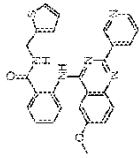
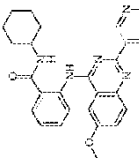
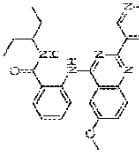
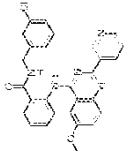
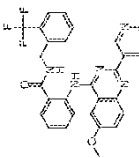
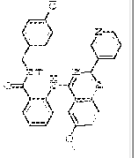
Esquema 27: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xiv**Esquema 28: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xiv (véase el Esquema 27)**

- 5 **Método Y: 2-amino-N-ciclohexil-benzamida (ii-b)** A un vial de reacción seco se añadió ciclohexilamina (40 μ mol, 1,0 eq) y resina de PS-carbodiimida (72 mmol, 1,8 eq). Se añadió la disolución de ácido 2-amino-benzoico (44 μ mol, 1,1 eq), diisopropiletilamina (10 μ L 1) y HOBT (44 μ mol, 1,1 eq) en THF (500 μ L) al vial anterior. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 h en un agitador. La resina se separó por filtración y se lavó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. El diDisolventee se separó a vacío y el residuo se aplicó a un cartucho de extracción en fase sólida (sílice básica, 200 mg) y se eluyó con EtOAc al 50%/CH₂Cl₂. Después de la separación de los diDisolventees, se obtuvo la 2-amino-N-ciclohexil-benzamida y se utilizó para la siguiente reacción.
- 10

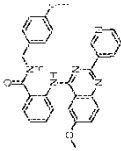
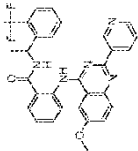
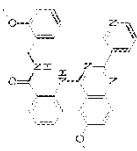
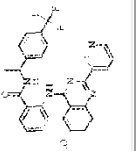
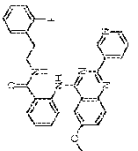
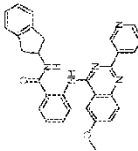
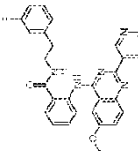
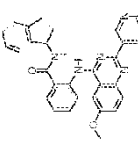
- Método Z: N-ciclohexil-2-(6-metoxi-2-piridin-3-il-quinazolin-4-ilamino)-benzamida (xiv-f)** A la amida bruta se añadió la disolución de 4-cloro-6-metoxi-2-piridin-3-il-quinazolina (20 μ mol) en 2-propanol (200 μ L). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en TFA al 5%/MeOH- DMF (1:1) y se purificó por **HPLC-PREP Condición D**. La fracción diana se liofilizó para proporcionar el compuesto del título, cuya estructura fue finalmente confirmada por LCMS utilizando el **Método E** LCMS.
- 15

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 27**, sustituyendo ciclohexilamina con la amina apropiada.

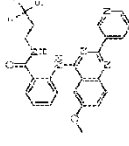
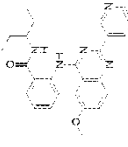
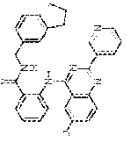
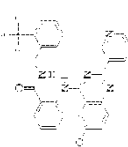
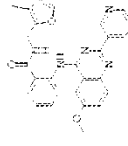
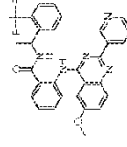
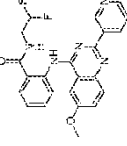
Tabla 7:

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
877		489	490	Métodos Y, Z	884		467	468	Métodos Y, Z
878		453	454	Métodos Y, Z	885		441	442	Métodos Y, Z
879		495	496	Métodos Y, Z	886		529	530	Métodos Y, Z
880		495	496	Métodos Y, Z	887		543	544	Métodos Y, Z

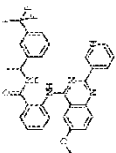
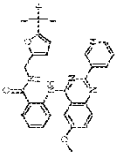
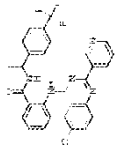
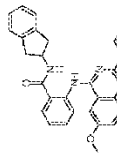
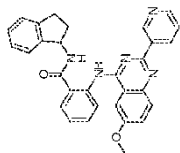
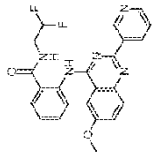
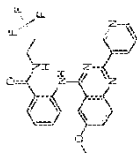
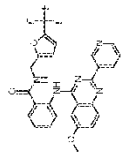
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
881		491	492	Métodos Y, Z	888		543	544	Métodos Y, Z
882		491	492	Métodos Y, Z	889		543	544	Métodos Y, Z
883		493	494	Métodos Y, Z	890		487	488	Métodos Y, Z
891		493	494	Métodos	898		487	488	Métodos

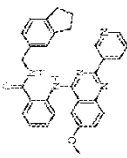
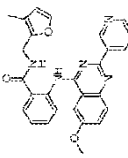
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
892		467	468	Métodos Y, Z	899		467	468	Métodos Y, Z
893		441	442	Métodos Y, Z	900		501	502	Métodos Y, Z
894		529	530	Métodos Y, Z	901		465	466	Métodos Y, Z
895		543	544	Métodos Y, Z	902		435	436	Métodos Y, Z
896		543	544	Métodos Y, Z	903		519	520	Métodos Y, Z

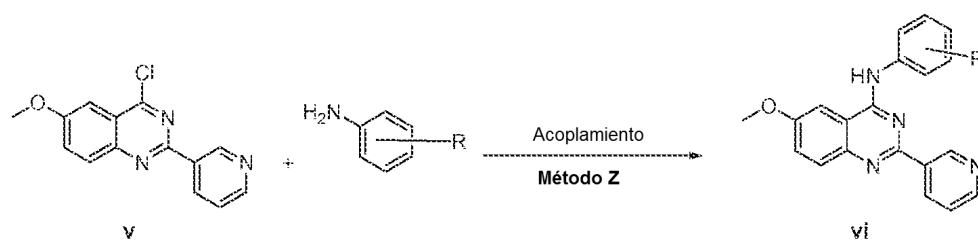
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
897		543	544	Métodos Y, Z	904		487	488	Métodos Y, Z
905		487	488	Métodos Y, Z	909		435	436	Métodos Y, Z
906		467	468	Métodos Y, Z	910		519	520	Métodos Y, Z
907		501	502	Métodos Y, Z					

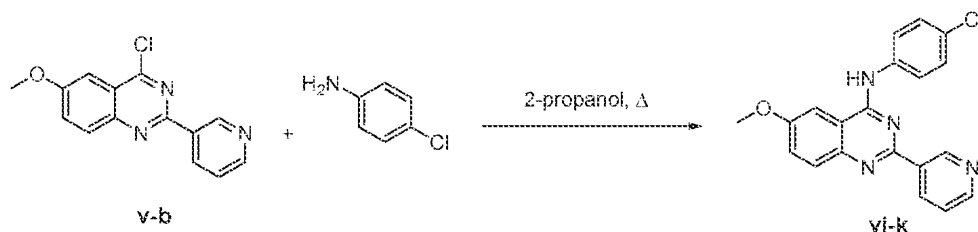
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
908		465	466	Métodos Y, Z					

Esquema 29: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general vi



Esquema 30: Síntesis representativa de compuestos de fórmula vi-b (véase el Esquema 29)



- 5 Método Z: Síntesis de **N-(4-clorofenil)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-k)** A 4-cloroanilina (24 μmol) se añadió la disolución de 4-cloro-6-metoxi-2-piridin-3-il-quinazolina (20 μmol) en 2-propanol (200 μL). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en TFA al 5%/MeOH-DMF (1:1) y se purificó por **HPLC PREP** Condición **D**. La fracción diana se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de TFA, cuya estructura fue finalmente confirmado por LCMS utilizando el **Método E** LCMS.
- 10 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 29**, sustituyendo 4-cloroanilina con la anilina apropiada.

Tabla 8:

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
911		362	363	Método Z	918		342	343	Método Z
912		358	359	Método Z	919		353	354	Método Z
913		396	397	Método Z	920		416	417	Método Z
914		392	393	Método Z	921		396	397	Método Z
915		388	389	Método Z	922		396	397	Método Z

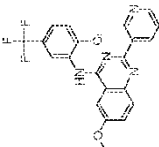
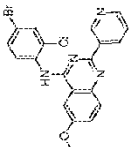
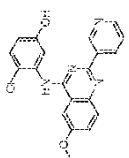
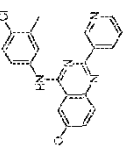
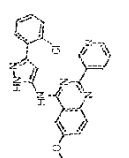
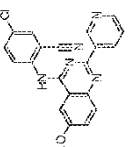
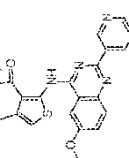
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
916		372	373	Método Z	923		356	357	Método Z
917		388	389	Método Z	924		364	365	Método Z
925		372	373	Método Z	932		392	393	Método Z
926		392	393	Método Z	933		380	381	Método Z

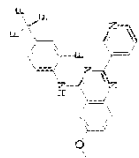
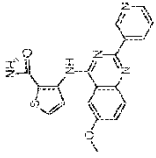
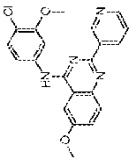
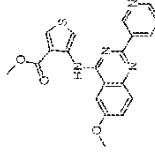
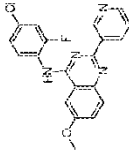
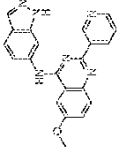
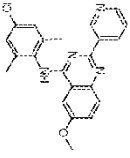
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
927		376	377	Método Z	934		380	381	Método Z
928		426	427	Método Z	935		380	381	Método Z
929		407	408	Método Z	936		434	435	Método Z
930		430	431	Método Z	937		421	422	Método Z

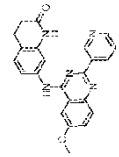
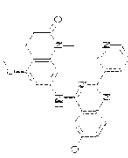
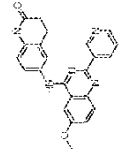
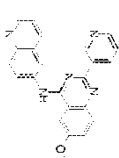
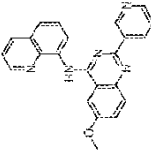
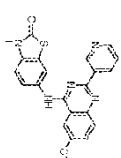
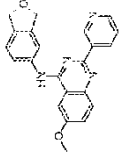
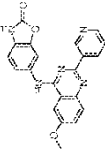
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
931		440	441	Método Z	938		378	379	Método Z
939		376	377	Método Z	946		428	429	Método Z
940		387	388	Método Z	947		391	392	Método Z
941		414	415	Método Z	948		356	357	Método Z

(continúa)

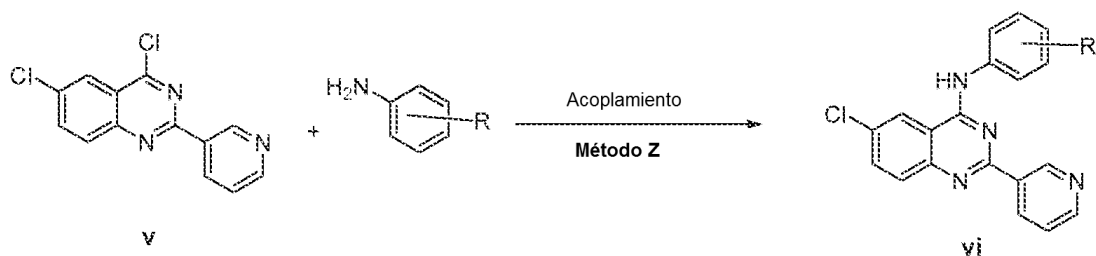
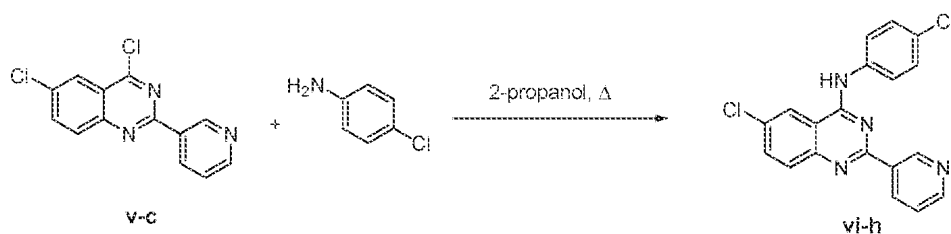
Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
942		392	393	Método Z	949		377	378	Método Z
943		380	381	Método Z	950		392	393	Método Z
944		390	391	Método Z	951		368	369	Método Z
945		428	429	Método Z	952		397	398	Método Z

(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
953		441	442	Método Z	960		411	412	Método Z
954		379	380	Método Z	961		379	380	Método Z
955		401	402	Método Z	962		370	371	Método Z
956		383	384	Método Z	963		385	386	Método Z

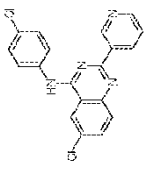
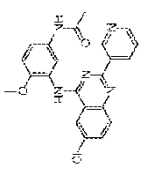
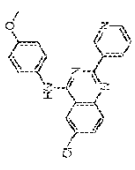
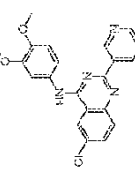
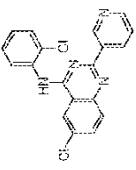
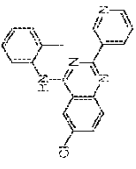
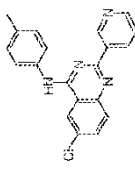
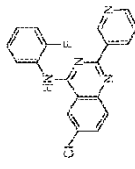
(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+3)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
957		382	383	Método Z	964		427	428	Método Z
958		379	380	Método Z	965		395	396	Método Z
959		393	394	Método Z	966		379	380	Método Z
967		402	403	Método Z	968		384	385	Método Z

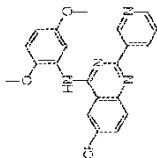
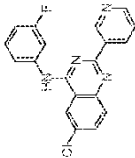
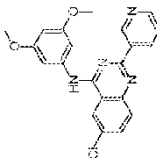
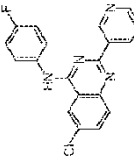
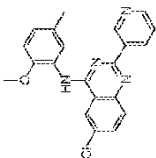
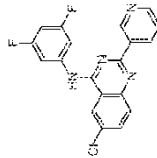
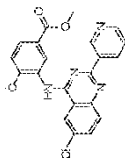
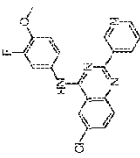
Esquema 31: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general vi**Esquema 32: Síntesis representativa de compuestos de fórmula vi (véase el Esquema 31)**

- 5 **Método Z: Síntesis de 6-cloro-N-(4-clorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-c):** A 4-cloroanilina (24 μmol) se añadió la disolución de 4,6-dicloro-2-(piridin-3-il)quinazolina (20 μmol) en 2-propanol (200 μL). La mezcla se sometió a reflujo durante 8 h. Después de la evaporación, el residuo se disolvió en TFA al 5%/MeOH-DMF (1:1) y se purificó por **HPLC PREP Condición D**. La fracción diana se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA, cuya estructura fue finalmente confirmado por LCMS usando el **Método E** LCMS.
- 10 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 31**, reemplazando 4-cloroanilina por la anilina apropiada.

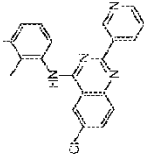
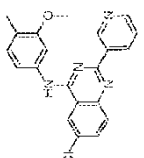
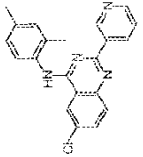
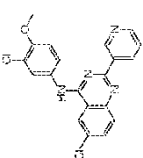
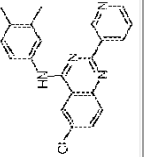
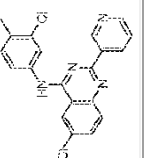
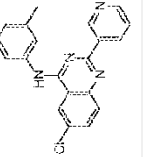
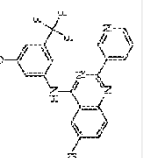
Tabla 9:

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
969		366	367	Método Z	975		419	420	Método Z
970		362	363	Método Z	976		392	393	Método Z
971		366	367	Método Z	977		346	347	Método Z
972		346	347	Método Z	978		350	351	Método Z

(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
973		392	393	Método Z	979		350	351	Método Z
974		392	393	Método Z	980		350	351	Método Z
981		376	377	Método Z	988		368	369	Método Z
982		420	421	Método Z	989		380	381	Método Z
983		360	361	Método Z	990		376	377	Método Z

(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
984		360	361	Método Z	991		396	397	Método Z
985		360	361	Método Z	992		380	381	Método Z
986		360	361	Método Z	993		430	431	Método Z
987		368	369	Método Z	994		392	393	Método Z

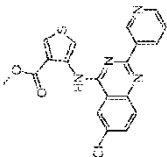
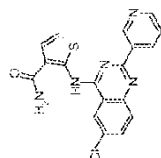
(continúa)

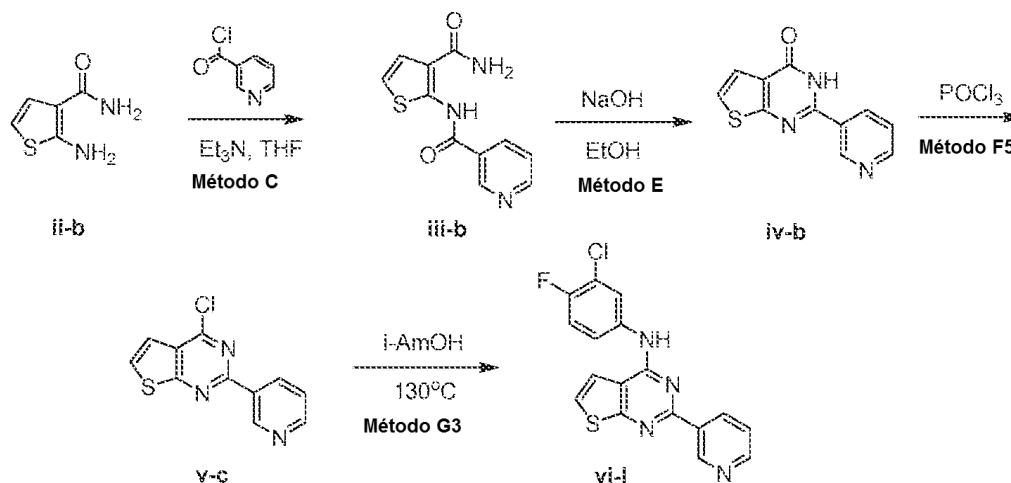
Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
995		396	397	Método Z	1002		425	426	Método Z
996		380	381	Método Z	1003		380	381	Método Z
997		382	383	Método Z	1004		434	435	Método Z
998		384	385	Método Z	1005		396	397	Método Z

(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
999		465	466	Método Z	1006		384	385	Método Z
1000		357	358	Método Z	1007		446	447	Método Z
1001		396	397	Método Z	1008		415	416	Método Z
1009		381	382	Método Z	1011		396	397	Método Z

(continúa)

Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento	Número	Producto	Masa Exacta	LCMS (M+1)	Método de Acoplamiento
									
1010		381	382	Método Z					

Esquema 33: Síntesis representativa de análogos de tiofeno de fórmula vi (véase el Esquema 4)

N-(3-carbamoylthiophen-2-yl)nicotinamide (iii-b) A una disolución de 2-aminotiofeno-3-carboxamida (800 mg, 5,63 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 mL) y Et₃N (626 mg, 6,19 mmol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota cloruro de nicotinoilo (795 mg, 5,63 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completada la reacción, se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se lavó con CH₂Cl₂ (20 mL). Se recogió el sólido resultante y se secó a vacío para dar 1,50 g de N-(3-carbamoylthiophen-2-yl)nicotinamida en forma de un sólido pardo (rendimiento cuantitativo). LCMS m/z = 248,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,34 min).

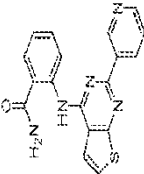
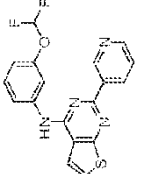
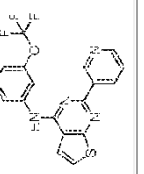
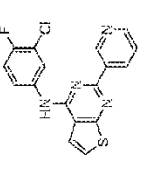
2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (iv-b) Una mezcla de N-(3-carbamoylthiophen-2-yl)nicotinamida (1,50 g de sal, 6,07 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (300 mL) se añadió NaOH (1,50 g, 37,5 mmol, 6,18 eq.). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 7 días. Después de completada la reacción, los componentes volátiles se separaron *en vacío*. Se añadió agua (20 mL) al residuo y el pH se ajustó a alrededor de 2 por adición de HCl diluido (2N en agua). La disolución se concentró *en vacío* para dar 11,0 g de la sal HCl en forma de un sólido beige. LCMS m/z = 230,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,21 min). El Producto bruto que contiene sales se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-cloro-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina (v-c) La suspensión de 2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)ona (6,0 g, contiene sales) en POCl₃ (30 mL) se agitó a 120°C durante 10 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se añadió lentamente a agua con hielo. El pH se ajustó a ~ 7 por adición lenta de NH₃·H₂O a 0°C y, a continuación, se formó un precipitado. El sólido se recogió y se obtuvieron 540 mg de 4-cloro-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido pardo. LCMS m/z = 247,9, 250,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,85 min).

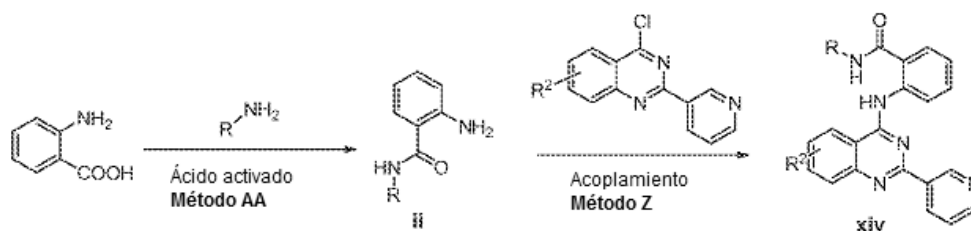
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina (vi-1) Una mezcla de 4-cloro-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq.) y 3-cloro-4-fluorobencenoamina (93 mg, 0,64 mmol, 2,0 eq.) en i-AmOH (8 mL) se agitó a 130°C durante la noche. Se formó un precipitado amarillo y se recogió y se lavó con MeOH (10 mL). El sólido se suspendió en H₂O (10 mL) y se añadió NH₃·H₂O (1 mL). Después de la filtración y del secado *en vacío*, se obtuvieron 23,0 mg del Producto en forma de un sólido amarillo (20,0%). LCMS m/z = 357,0, 359,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,96 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,99 (s, 1H), 9,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 8,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,76-7,93 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 2H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 33**, sustituyendo 4-fluoro-3-cloroanilina con la anilina apropiada.

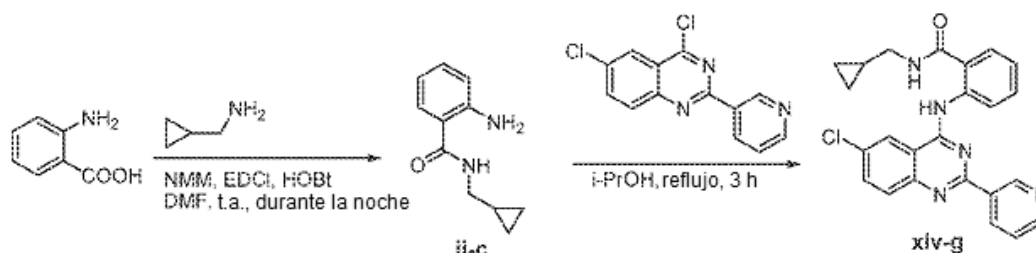
Tabla 10:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	LCMS Producto	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1012			347.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.69 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.60 - 8.78 (m, 2H), 7.82 - 8.00 (m, 3H), 7.42 - 7.79 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	348.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
1013			370.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.96 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 - 8.77 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.71 - 7.86 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H).	DMSO	371.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
1014			388.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.04 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 - 8.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.77 - 8.00 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 1H)	DMSO	389.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
1015			356.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.99 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.93 (m, 3H), 7.54 - 7.57 (m, 2H).	DMSO	357.0, 359.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3

Esquema 34: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xiv



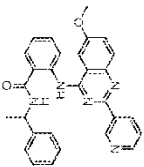
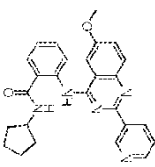
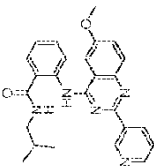
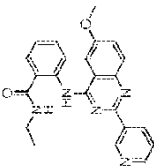
Esquema 35: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xiv-g (véase el Esquema 34)



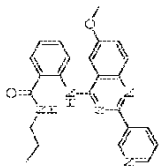
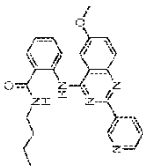
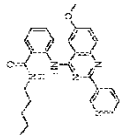
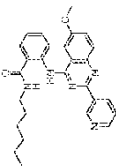
- 5 **Método AA: 2-amino-N-(ciclopropilmetil)benzamida (ii-c)** Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con ácido antranílico (500 mg, 3,65 mmol), se añadió DMF (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó. A continuación, se añadió N-metilmorfolina (1 mL, 9,12 mmol), aminometilciclopropano (311 mg, 4,38 mmol), N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDCI) (840 mg, 4,38 mmol) y HOBt (670 mg, 4,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con dietiléter (50 mL x 2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto amorfo incoloro, 2-amino-N-(ciclopropilmetil)benzamida (500 mg, 72% de rendimiento), que se verificó por RMN y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-NMR (Bruker 300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20-1,01 (m, 4H), 1,01-1,04 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 2H), 6,37-8,21 (m, 7H).
- 10
- 15 **Método Z: 2-(6-cloro-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)benzamida (xiv-g):** Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 4,6-dicloro-2-(piridin-3-il)quinazolina (**sintetizada tal como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxi-benzoico**) (150 mg, 0,54 mmol) y 2-amino-N-(ciclopropilmetil)benzamida (310 mg, 1,63 mmol) y se añadió i-PrOH (20 mL) y se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Et₃N (3 eq). El disolvente se separó *en vacío*. Al producto bruto se añadió una mezcla de agua-metanol (5:1, 50 mL), y luego se trató mediante ultrasonidos durante 5 min. El compuesto solidificado se recogió por filtración y el sólido se recrystalizó en metanol caliente y se lavó con agua. El producto se secó a 50°C para dar 2-(6-cloro-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)benzamida en forma de un algodón incoloro (220 mg, 94%). La estructura se verificó por RMN y análisis elemental. ¹H NMR (Bruker 300 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,20-0,98 (m, 5H), 3,07-3,21 (m, 2H), 7,24-8,26 (m, 7H), 8,68-9,55 (m, 5H), 12,22 (s, 1H). CHN Calc.: C: 67,05; H: 4,69; N: 16,29 Encontrado: N: 67,15; H: 4,89; N: 16,25
- 20
- 25

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 34**, sustituyendo aminometilciclopropano con la amina apropiada.

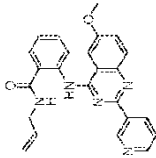
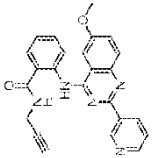
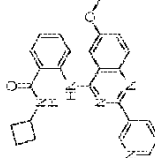
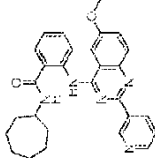
Tabla 11:

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1016		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.46 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 3.90 (s, 3H), 5.17-5.22 (m, 1H), 7.19-7.98 (m, 12H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.90 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.22 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.55 (s, 1H), 12.18 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1017		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.49-1.62 (m, 8H), 3.99 (s, 3H), 4.24-4.26 (m, 1H), 7.24-7.71 (m, 7H), 8.65-9.55 (m, 5H), 12.19 (s, 1 H).	DMSO	>98	Método Z
1018		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.88-1.99 (m, 7H), 3.14-3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 7.57-7.91 (m, 7H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.19 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1019		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.07-1.12 (m, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.24-7.86 (m, 8H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.19 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

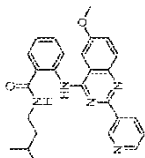
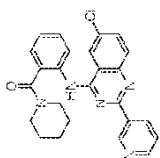
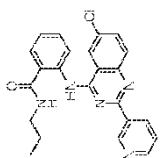
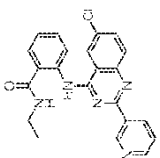
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1020		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.87-0.92 (m, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.21-7.89 (m, 7H), 8.67-9.55 (m, 5H), 12.38 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1021		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.83-1.51 (m, 7H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.24-7.90 (m, 7H), 8.67-9.55 (m, 5H), 12.38 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1022		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.79-1.52 (m, 9H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.21-7.88 (m, 7H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1023		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.80-1.49 (m, 11H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.24-7.90 (m, 7H), 8.67-9.56 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1024		¹ H NMR (DM80-d ₆) ppm 3.99-4.10 (m, 5H), 5.07-5.33 (m, 2H), 5.89-5.91 (m, 1H), 7.24-7.90 (m, 7H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

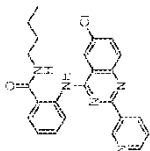
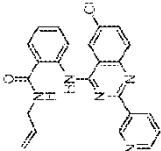
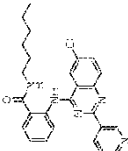
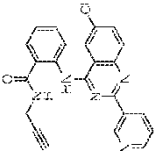
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1025		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.13 (s, 1H), 3.99-4.12 (m, 5H), 7.21-7.89 (m, 7H), 8.67-9.54 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1026		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.68-2.22 (m, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.24-4.26 (m, 1H), 7.22-7.92 (m, 7H), 8.66-9.55 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1027		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.41-1.86 (m, 12H), 3.90 (br s, 4H), 7.23-7.89 (m, 7H), 8.63-9.55 (m, 5H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1028		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.85-1.60 (m, 9H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.21-7.91 (m, 7H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.19 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

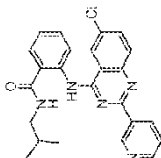
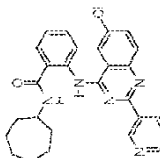
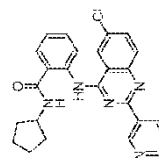
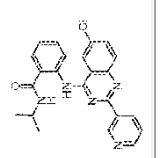
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1029		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.03-1.34 (m, 6H), 3.17-3.31 (m, 4H), 7.40-7.88 (m, 7H), 8.55-10.03 (m, 5H), 12.32 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1030		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.83-1.52 (m, 5H), 3.20-3.29 (m, 2H), 7.27-8.21 (m, 7H), 8.67-9.53 (m, 5H), 12.33 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1031		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.02-1.07 (m, 3H), 3.24-3.32 (m, 2H), 7.27-8.22 (m, 7H), 8.67-9.53 (m, 5H), 12.34 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1032		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.75-1.37 (m, 7H), 3.18-3.20 (m, 2H), 7.21-8.19 (m, 7H), 8.64-9.48 (m, 5H), 12.15 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

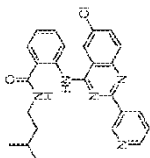
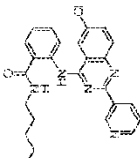
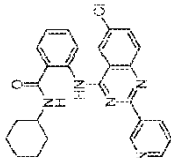
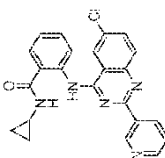
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1033		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.90-3.92 (m, 2H), 5.02-5.17 (m, 2H), 5.81-5.86 (m, 1H), 7.27-8.23 (m, 7H), 8.68-9.55 (m, 5H), 12.25 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1034		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.78-1.42 (m, 11 H), 3.20-3.29 (m, 2H), 7.25-7.91 (m, 7H), 8.23-9.53 (m, 5H), 12.17 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1035		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.06 (s, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 7.28-8.22 (m, 7H), 8.65-9.51 (m, 5H), 12.12 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1036		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.88-1.92 (m, 7H), 3.05-3.16 (m, 2H), 7.23-7.94 (m, 7H), 8.22-9.54 (m, 5H), 12.21 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

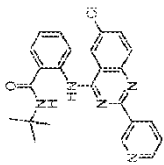
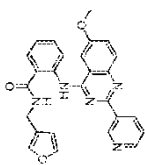
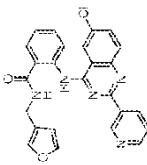
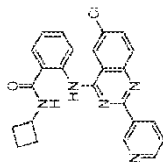
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1037		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.37-1.79 (m, 12H), 3.90-3.96 (m, 1H), 7.25-8.24 (m, 7H), 8.55-9.52 (m, 5H), 12.07 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1038		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.49-1.85 (m, 8H), 4.24-4.26 (m, 1H), 7.23-7.69 (m, 6H), 7.85-9.53 (m, 6H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1039		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.12-1.14 (m, 6H), 4.11-4.18 (m, 1H), 7.23-7.94 (m, 8H), 8.33-9.53 (m, 4H), 12.30 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1040		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.84-1.16 (m, 9H), 3.28-3.34 (m, 2H), 7.23-7.91 (m, 6H), 8.25-9.53 (m, 6H), 12.16 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

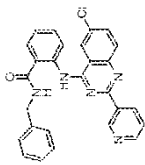
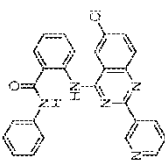
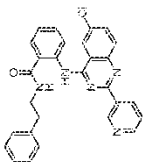
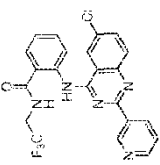
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1041		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.79-1.52 (m, 9H), 3.25-3.32 (m, 2H), 7.24-7.91 (m, 6H), 8.23-9.53 (m, 6H), 12.18 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1042		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.04-1.81 (m, 10H), 3.77-3.82 (m, 1H), 7.21-8.05 (m, 8H), 8.65-9.52 (m, 4H), 11.96 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1043		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.47-0.67 (m, 4H), 2.85-2.88 (m, 1H), 7.26-8.26 (m, 7H), 8.66-9.52 (m, 5H), 12.26 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1044		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.14 (s, 9H), 7.30-7.93 (m, 7H), 8.21-9.50 (m, 5H), 12.22 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

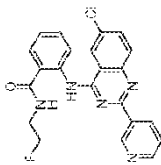
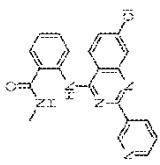
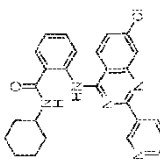
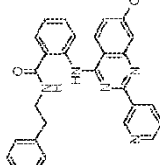
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
		¹ H NMR 1H).			
1045		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.98 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.21-7.91 (m, 9H), 8.68-9.56 (m, 5H), 12.22 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1046		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.30 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.28-8.24 (m, 9H), 8.70-9.53 (m, 5H), 12.22 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1047		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.69-2.55 (m, 6H), 4.41-4.44 (m, 1H), 7.23-8.24 (m, 7H), 8.65-9.54 (m, 5H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1048		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.55 (s, 2H), 7.17-8.21 (m, 12H), 8.65-9.54 (m, 5H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

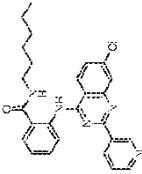
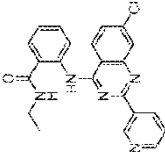
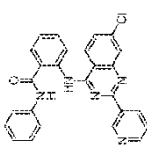
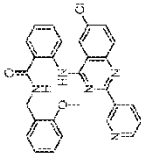
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1049		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 7.02-8.67 (m, 15H), 9.47 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1050		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.75-2.80 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 7.08-8.20 (m, 12H), 8.69-9.56 (m, 5H), 12.16 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1051		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.01-4.10 (m, 2H), 7.28-8.27 (m, 7H), 8.59-9.51 (m, 5H), 11.45 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1052		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.38-4.57 (m, 4H), 7.27-8.24 (m, 7H), 8.69-9.56 (m, 5H), 12.10 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

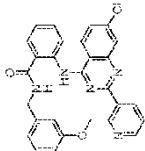
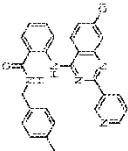
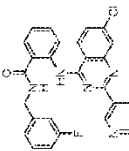
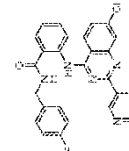
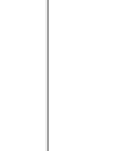
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1053		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.85-2.92 (br s, 3H), 7.20-8.22 (m, 7H), 8.67-9.56 (m, 5H), 12.61 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1054		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.04-1.81 (m, 10H), 3.77-3.82 (m, 1H), 7.24-8.05 (m, 8H), 8.65-9.52 (m, 4H), 12.27 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1055		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.49-2.51 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 7.21-8.16 (m, 12H), 8.69-9.56 (m, 5H), 12.16 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1056		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.79-1.44 (m, 11H), 3.26-3.30 (m, 2H), 7.24-7.92 (m, 7H), 8.67-	DMSO	>98	Método Z

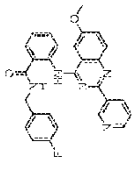
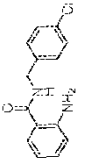
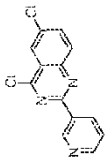
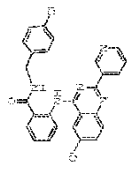
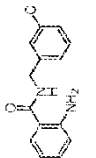
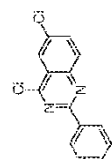
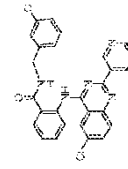
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
		9.52 (m, 5H), 12.45 (s, 1H).			
1057		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.04-1.16 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 7.20-8.22 (m, 7H), 8.60-9.53 (m, 5H), 12.34 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1058		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 7.09-8.68 (m, 15H), 9.51 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1059		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.78 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.77-8.23 (m, 11H), 8.68-9.54 (m, 5H), 12.06 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1060		¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.69 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.89-8.15 (m, 11H), 8.68-9.54 (m, 5H), 12.44 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

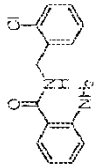
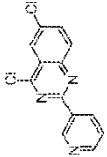
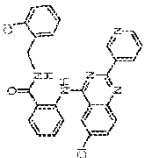
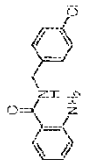
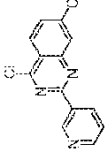
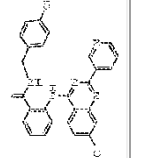
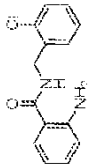
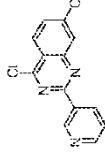
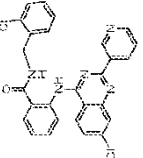
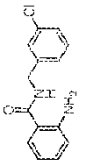
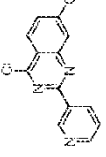
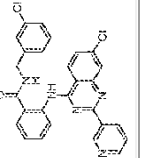
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					
1061		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.24 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.03-8.13 (m, 11H), 8.67-9.54 (m, 5H), 12.21 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1062		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.51 (s, 2H), 7.11-8.14 (m, 11H), 8.67-9.54 (m, 5H), 12.34 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1063		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.47 (s, 2H), 7.05-8.14 (m, 11H), 8.67-9.54 (m, 5H), 12.37 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z
1064		1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.05-8.14 (m, 11H), 8.67-9.54 (m, 5H), 12.32 (s, 1H).	DMSO	>98	Método Z

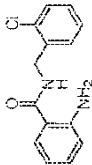
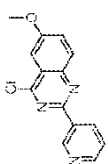
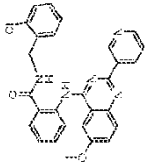
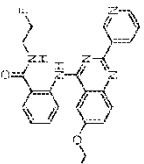
(continúa)

Número	Producto	¹ H NMR			¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
							
Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1065					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.52 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, 3H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65-8.70 (m, 3H), 8.99 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.88 (s, 1H)	>98	Método Y, Z
1066					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.49 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 3H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.67-8.73 (m, 3H), 9.19 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.98 (s, 1H)	>98	Método Y, Z

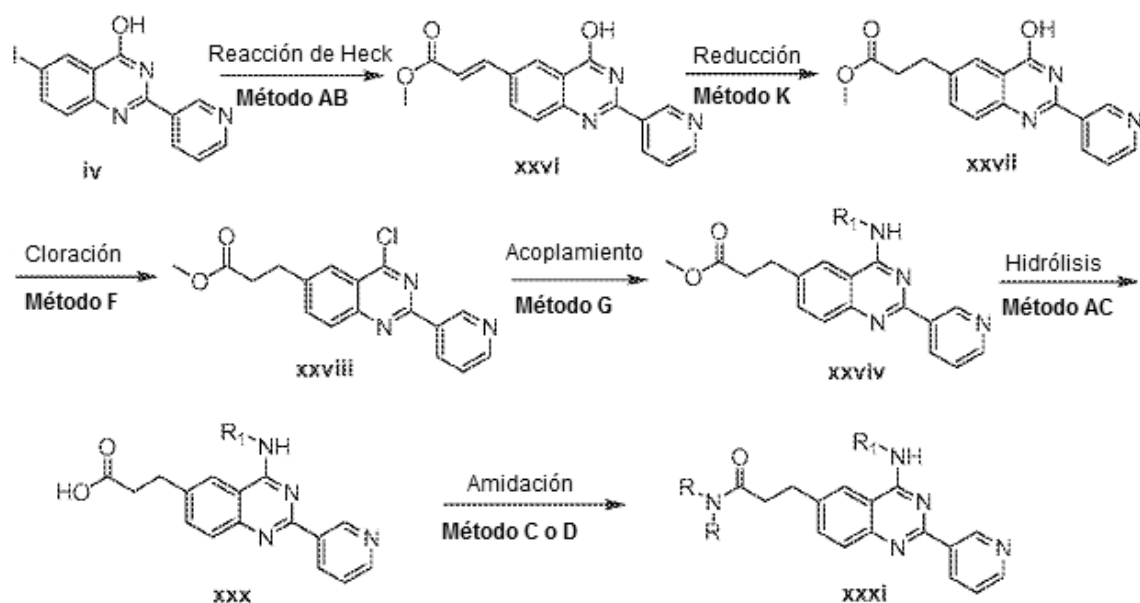
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1067					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.58 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 3H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65-8.69 (m, 3H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.87 (s, 1H)	DMSO	>98	Método Y, Z
1068					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.47 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.30 (br s, 5H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 3H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.68-8.81 (m, 3H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)	DMSO	>98	Método Y, Z
1069					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.57 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.23-7.29 (m, 5H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 3H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68-8.84 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.23 (s, 1H)	DMSO	>98	Método Y, Z
1070					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 4.50 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.25-7.53 (m, 5H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94-8.15 (m, 3H), 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68-8.82 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.21 (s, 1H)	DMSO	>98	Método Y, Z
1071					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.90 (s, 3H), 4.56 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.22-7.44 (m, 7H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H),	DMSO	>98	Método Y, Z

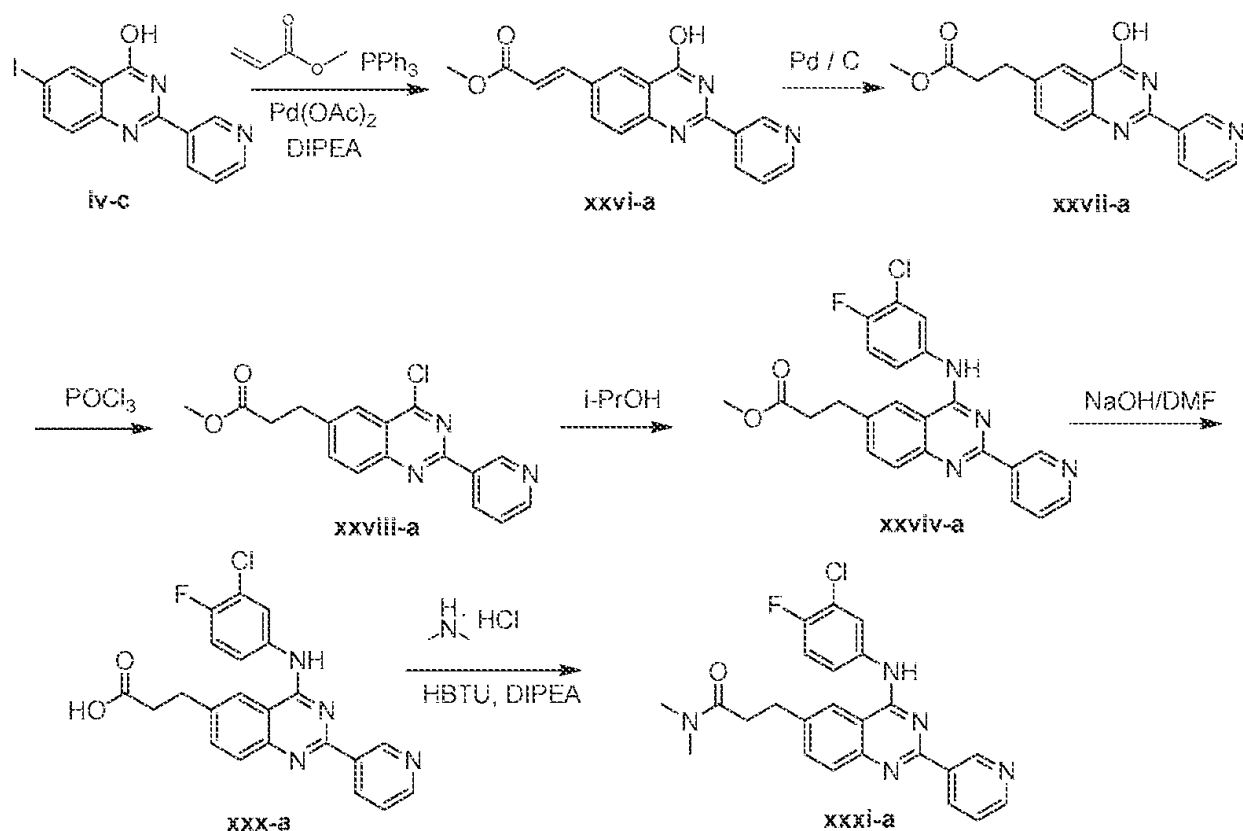
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.68-8.81 (m, 3H), 9.24 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 12.19 (s, 1H)			
1072				HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.17 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 47.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.7 Hz, 3H).	DMSO	95	Método Y, Z

Esquema 36: Ruta general para la síntesis de compuestos con la general fórmula xxxi



Esquema 37: Síntesis representativa de los compuestos de fórmula xxxi-a: (véase el Esquema 36)



- 5 **Método AB: Acrilato de 3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)metilo** (xxvi-a) A una disolución de 6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (sintetizada como se describe en los Esquemas 1 y 4, sustituyendo el ácido 5-yodo-2-

nitrobenzoico por ácido 2-nitro-5-propoxibenzoico) (3,00 g, 8,6 mmol, 1,0 eq.), Pd(OAc)₂ (48 mg, 0,21 mmol, 0,025 eq.) y PPh₃ (113 mg, 0,43 mmol, 0,05 eq.) en DMF (8 mL) se añadió acrilato de metilo (3,22 g, 25,8 mmol, 3,0 eq.) y DIPEA (1,22 g, 9,46 mmol, 1,1 eq.) bajo atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo tres veces para proporcionar 1,30 g de xxxvi-a en forma de un sólido de color verde (rendimiento 49%). LCMS m/z = 308,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,41 min).

3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propanoato de metilo (xxvii-a) 3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propanoato de metilo, se preparó de una manera análoga a la descrita para el ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en el **Método K**, reemplazando el ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico por 3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)acrilato de metilo para proporcionar 1,40 g de **xxvii-a** en rendimiento cuantitativo en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z = 310,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,42 min).

Éster metílico del ácido 3-(4-cloro-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il)-propiónico (xxviii-a) Éster metílico del ácido 3-(4-cloro-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il)propiónico (**preparado de una manera análoga a la descrita para la 4-cloro-6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolina utilizando el Método F, sustituyendo 6-propoxi-2-piridin-3-il-1H-quinazolin-4-ona con 3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il) propanoato de metilo**), se obtuvo con un rendimiento cuantitativo para dar 1,50 g de **xxviii-a** en forma de un sólido rojo. LCMS m/z = 328,1, 330,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,86 min).

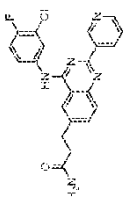
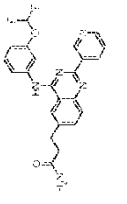
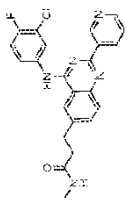
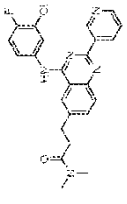
3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]propionato de metilo (xxviv-a) 3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]propionato de metilo (**preparado de una manera análoga a la descrita para 2-(6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolin-4-ilamino)-benzamida en el Método G1, sustituyendo 4,7-dicloro-2-(4-clorofenil)quinazolina y 2-aminobenzamida con 3-(4-cloro-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il)propionato de metilo y 3-cloro-4-fluoro-fenilamina**) se obtuvo con un rendimiento del 43% para dar 1,04 g de **xxviv-a** en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z = 437,1, 439,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,62 min).

Método AC: Ácido 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propanoico (xxx-a) A una disolución de éster metílico del ácido 3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]propiónico (1,04 g, 2,39 mmol, 1,0 eq.) en DMF (20 mL) se añadió una disolución de NaOH (0,57 g, 14,3 mmol, 6,0 eq.) en H₂O (8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 50 mL de agua a la mezcla. Después de la filtración, la torta de filtración resultante se lavó con agua y se secó *en vacío* para dar 933 mg de **xxx-a** en forma de un sólido amarillo (rendimiento 93%). LCMS m/z = 423,1, 425,1 (M + 1) (Método A) (tiempo de retención = 1,51 min).

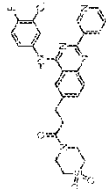
3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida (xxxi-a) 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)-N,N-dimetilpropanamida (**preparada de una manera análoga a la descrita para 2-benzamido-5-metoxi-3-metilbenzamida en el Método D, reemplazando el ácido nicotínico y 2-amino-5-metoxi-3-metilbenzamida por ácido 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propanoico e hidrocloreuro de dimetilamina**) se obtuvo con un rendimiento del 90% para dar 891 mg de **xxxi-a** en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z = 450,0, 452,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,834 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s, 1H), 9,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,69-8,63 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,77 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 36**, sustituyendo dimetilamina con la amina apropiada y 4-fluoro, 3-cloroanilina con la anilina apropiada.

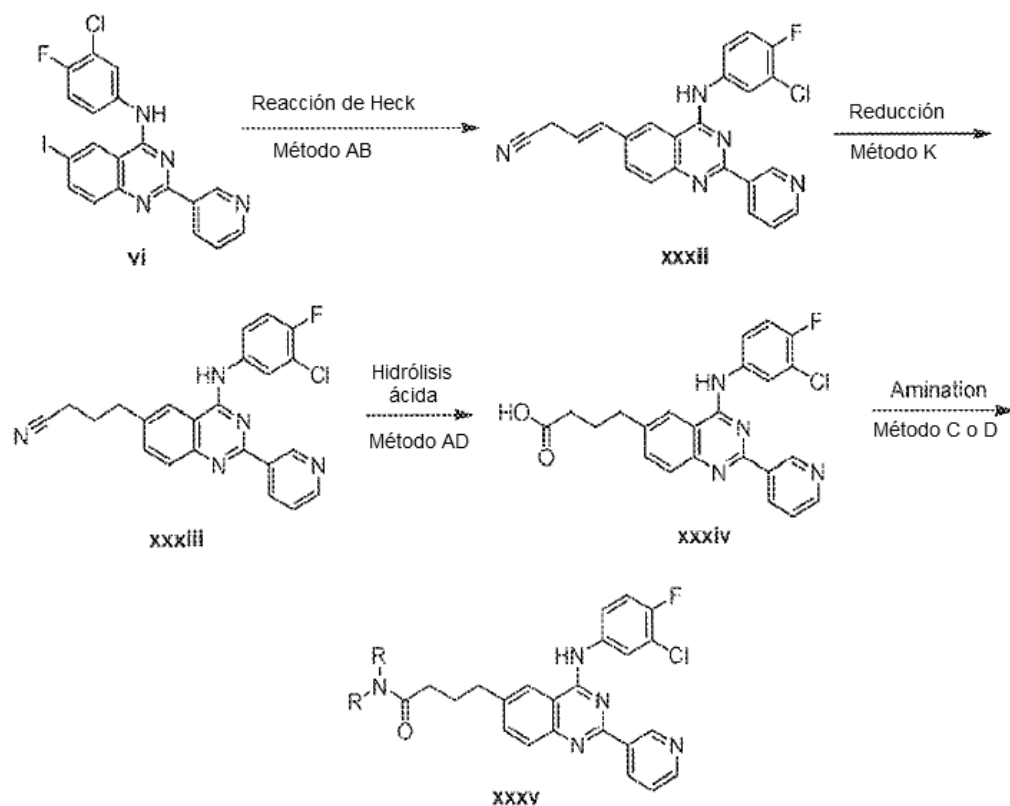
Tabla 12:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1073			421.85	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.65 - 8.69 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 2H).	DMSO	422.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C
1074			435.43	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 - 8.70 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 8.4 Hz, 2H).	DMSO	436.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C
1075			435.88	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.65 - 8.69 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.27 - 8.29 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.52 - 2.54 (m, 2H).	DMSO	436.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D
1076			449.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.95 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.69 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H).	DMSO	450.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D

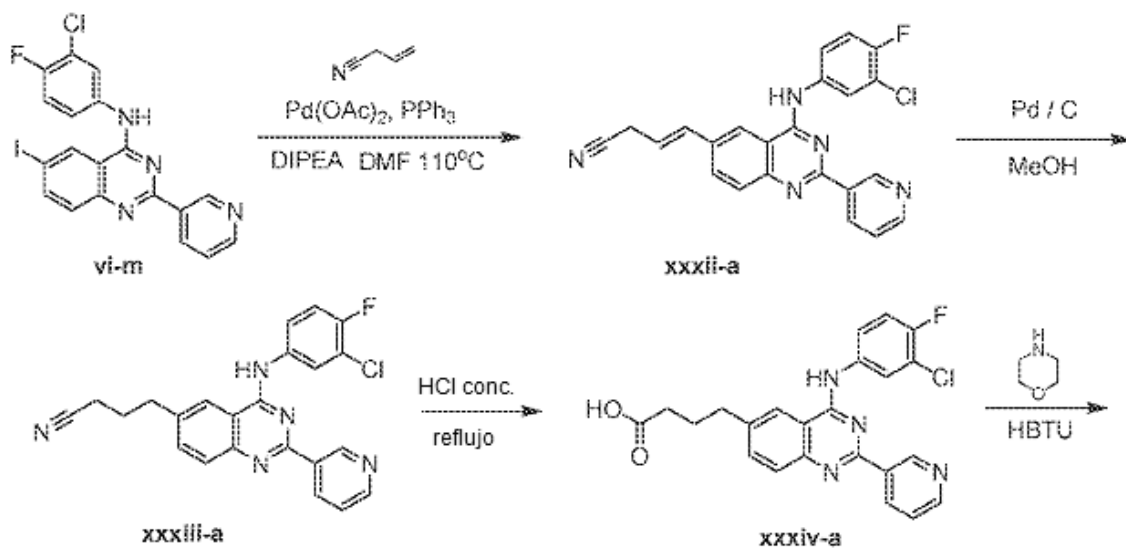
(continúa)

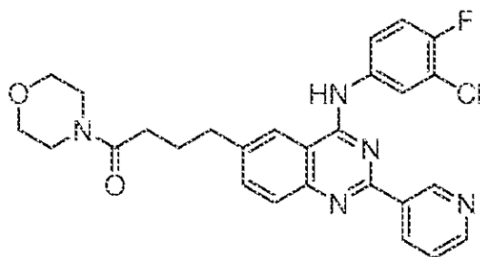
Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1077			540.01	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.74 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.99 (m, 3H), 7.46 - 7.63 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H).	DMSO	540.2, 542.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D

Esquema 38: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xxxv:



Esquema 39: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxxv-a: (véase el Esquema 38)





xxxv-a (Compuesto 1078)

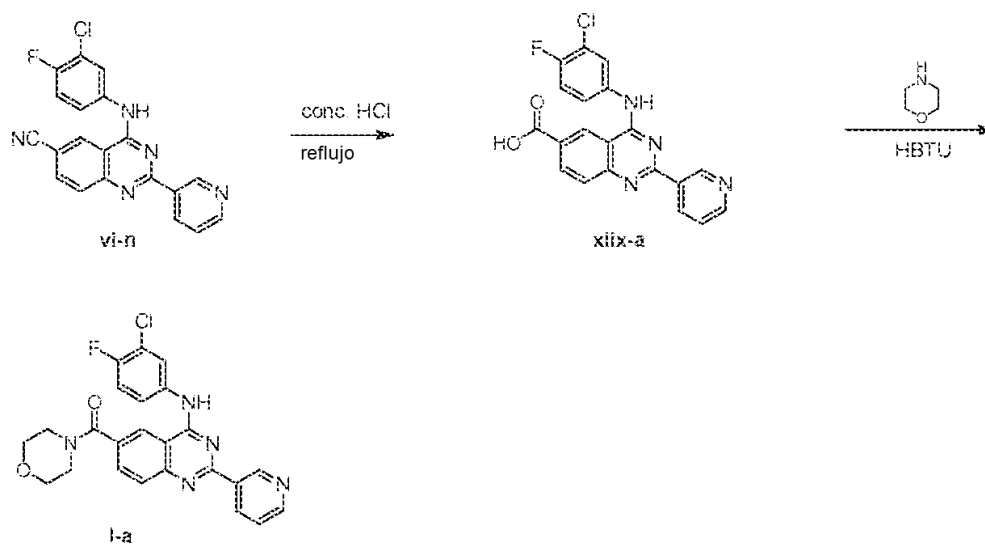
(E)-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]but-3-enenitrilo (xxxii-a) (E)-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]but-3-enenitrilo (preparado de una manera análoga a la descrita para (E)-3-(4-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)acrilato de metilo utilizando el Método AB, reemplazando 6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol y acrilato de metilo por N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina y but-3-enenitrilo) se obtuvo con un rendimiento del 48% para dar 400 mg del xxxii-a en forma de un sólido gris. LCMS m/z = 416,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,99 min).

4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]butironitrilo (xxxiii-a) 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]butironitrilo (preparado de una manera análoga a la descrita para el ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en el Método K, sustituyendo ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico con (E)-4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)but-3-enenitrilo) se obtuvo con un rendimiento del 95% para dar 190 mg de xxxiii-a en forma de un sólido pardo. LCMS m/z = 418,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,95 min).

Método AD: Ácido 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)butanoico (xxxiv-a) 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)butironitrilo (190 mg, 046 mmol, 1,0 eq.) se trató con HCl concentrado (8 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 días. Los componentes volátiles se eliminaron *en vacío*, y el residuo se lavó con agua para proporcionar 70 mg de xxxiv-a con un rendimiento de 35% en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z = 437,1, 439,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,46 min).

4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)-1-morfolinobutan-1-ona (xxxv-a) 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)-1-morfoinobutan-1-ona se preparó de una manera análoga a la descrita para 2-benzamido-5-metoxi-3-metilbenzamida en el Método D, reemplazando el ácido nicotínico y 2-amino-5-metoxi-3-metilbenzamida por ácido 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)butanoico y morfolina para dar 32 mg de xxxv-a con un rendimiento de 40% en forma de un sólido beige. LCMS m/z = 506,2, 508,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,85 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,04 (s, 1H), 9,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

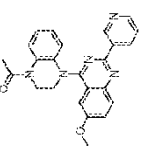
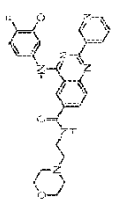
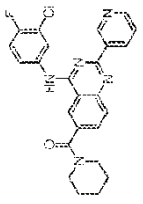
Esquema 40: Síntesis representativa de compuestos de fórmula i-a



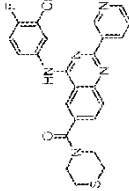
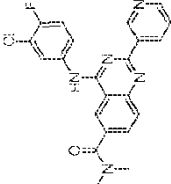
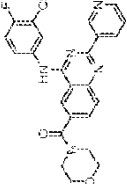
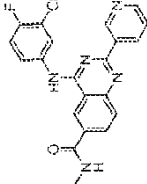
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 38 en la síntesis de 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)-morfolinobutan-1-ona, reemplazando (E)-4-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il]but-3-enitrilo por 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-carbonitrilo.

5

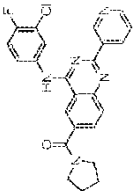
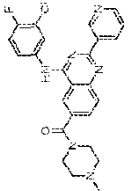
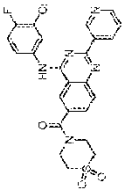
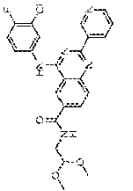
Tabla 13

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1078			411.46	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	DMSO	412.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G
1079			506.96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 3H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 4H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 4H).	DMSO	508.1 (M+1) 254.1 254.9 (M/2+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, C
1080			461.92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 3.68 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 6H).	DMSO	462.0 464.0 (M+1) 232.3 (M/2+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G, C
1081			479.96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s, 1H),	DMSO	480.0	Método A	95	Método C, G, C

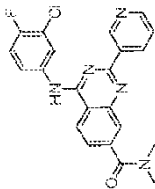
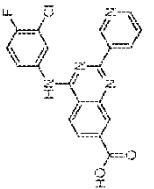
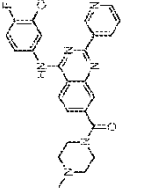
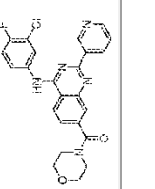
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 2H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 4H).		482.0 (M+1)	(TFA)		
						240.6 (M/2+1)			
1082			421.85	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.79 - 8.64 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 3H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 3.02 (s, 3H).	DMSO	422.1, 424.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1083			463.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.77 - 8.65 (m, 3H), 8.02 - 7.87 (m, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.82 - 3.55 (m, 6H).	DMSO	464.1, 466.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1084			407.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 3H), 8.32 - 8.20 (m, 2H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	408.0, 410.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D

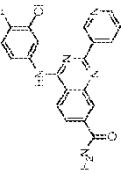
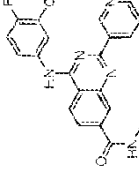
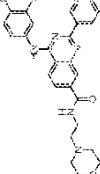
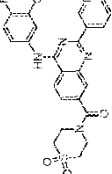
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1085			447.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.68 - 8.77 (m, 3H), 8.28 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 4H).	DMSO	448.1, 420.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1086			476.93	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 3.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).	DMSO	477.1, 479.1 (M+1) 239.1, 239.9 (M/2+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1087			511.96	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 - 8.82 (m, 3H), 8.26 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.81 - 8.14 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 3.83 - 4.10 (m, 4H), 3.33 - 3.35 (m, 4H).	DMSO	512.1, 514.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1088			481.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 - 8.74 (m, 3H), 8.22 - 8.42 (m, 2H), 7.85 - 8.12 (m, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 4.61 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H).	DMSO	482.1, 484.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D

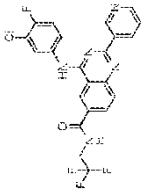
(continúa)

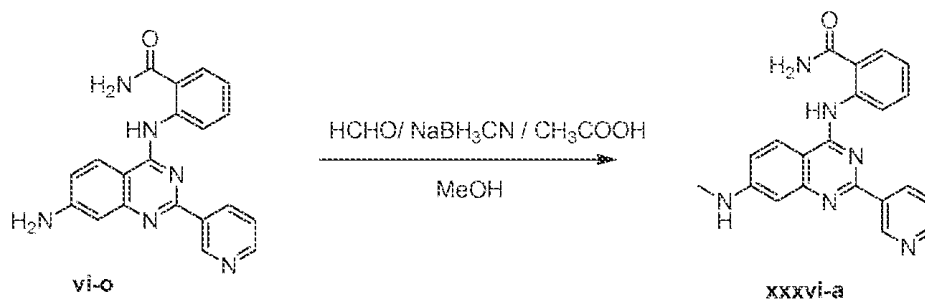
Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1089			421.85	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.72 - 8.77 (m, 2H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.72 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).	DMSO	422.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G, D
1090			394.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.25 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.68 - 8.70 (m, 2H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H).	DMSO	395.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G, D
1091			476.93	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.62 - 8.72 (m, 3H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (s, 2H), 3.36 - 3.38 (s, 2H), 2.42 - 2.44 (s, 2H), 2.30 - 2.32 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).	DMSO	477.2 (M+1) 239.1 (1/2M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G, D
1092			463.89	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.18 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.62 - 8.71 (m, 3H), 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 6H), 3.40 (m, 2H).	DMSO	464.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G, D

(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1093			393.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 - 8.72 (m, 3H), 8.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H).	DMSO	394.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G, D
1094			407.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.72 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	DMSO	408.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G, D
1095		HCl	506.96	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 610.20 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.72 (m, 3H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.46 - 3.48 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.48 (m, 4H).	DMSO	507.1 (M+1) 254.1 (M/2+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G, C
1096			511.96	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 610.22 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.61 - 8.79 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.88 - 8.11 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 3.76 (brs, 2H), 3.30 - 3.33 (m, 4H).	DMSO	512.1, 514.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G, D
1097			474	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.64 (brs, 1H),	DMSO	475.7,	Método B	95	Método C, G, D

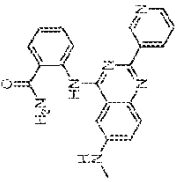
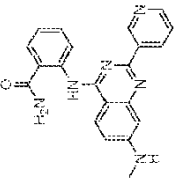
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				9.53 (s, 1H), 9.44 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 2H).		476.6 (M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		

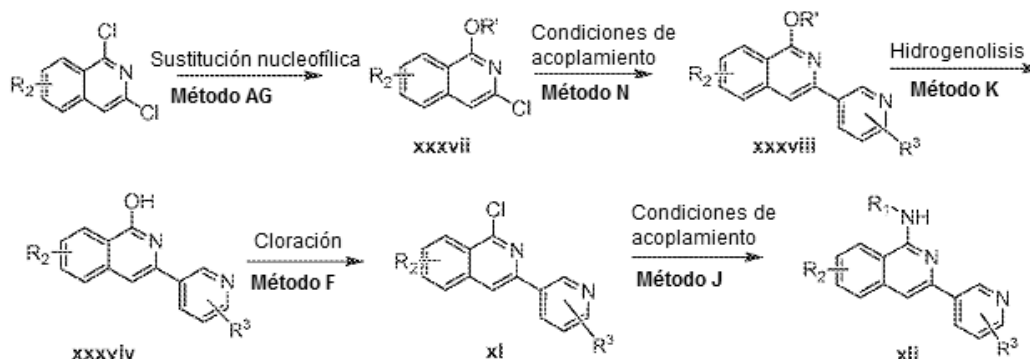
Esquema 41: Ruta general para la síntesis de compuestos de fórmula general xxxvi**Esquema 42: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxxvi-a: (véase el Esquema 41)**

- 5 **Método AE: 2-(7-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (xxxvi-a):** Una mezcla de 2-(7-amino-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (160 mg, 0,449 mmol, 1,0 eq.) y HCHO (40%, 37 mg, 0,494 mmol, 1,1 eq.), ácido acético (2 gotas) se agitaron a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió NaBH₃CN (34 mg, 0,449 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el Productoo bruto, que se purificó por cromatografía de fase inversa (MeOH/H₂O =
- 10 3:7) para dar 28 mg de **xxxvi-a** en forma de un sólido blanco (17%). LCMS m/z = 371,1 (M + 1), 372,1 (M + 2) (Método B) (tiempo de retención = 1,60 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,71 (s, 1H), 9,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,14-9,12 (m, 1H), 8,74-8,69 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 4,8 Hz, 3H).
- 15 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 41**, reemplazando formaldehído por el aldehído apropiado y 2-aminobenzamida por la anilina apropiada.

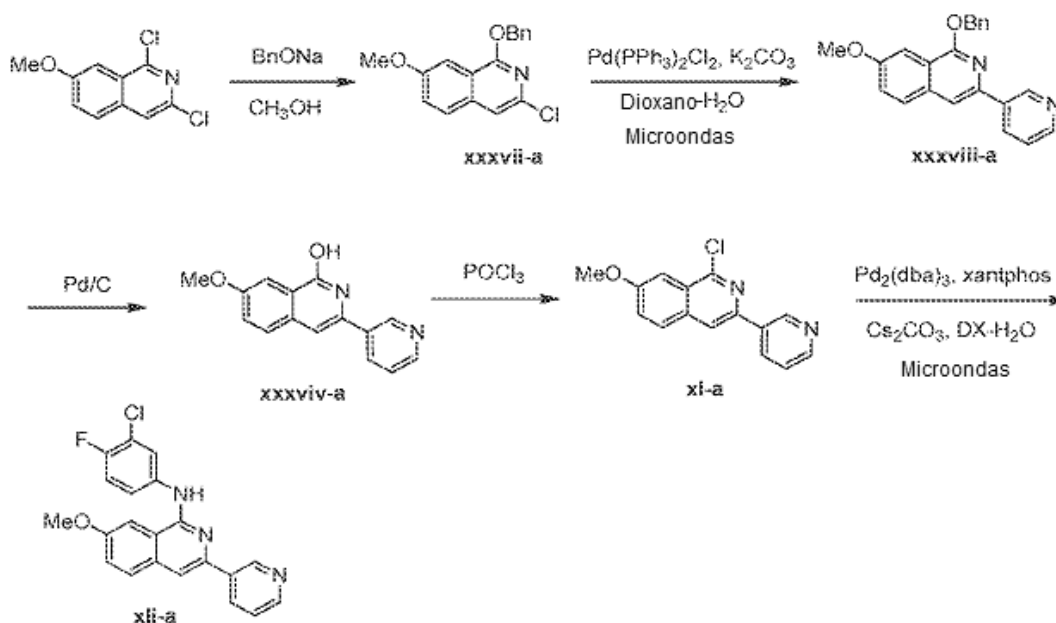
Tabla 14:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1098			370.41	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.87 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.65 - 8.71 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 4.8 Hz, 3H).	DMSO	371.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AE
1099			370.41	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.71 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H).	DMSO	371.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AE

Esquema 43: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general xxxxi:



Esquema 44: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xli-a: (véase el Esquema 43)



- 5 **Método AG:** 1-(benciloxi)-3-cloro-7-metoxiisoquinolina (**xxxvii-a**) 1,3-dicloro-7-metoxiisoquinolina (2,00 g, 8,8 mmol, 1,0 eq) se disolvió en 30 mL de tolueno anhidro y se añadió bencilóxido de sodio (2,30 g, 17,6 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. La TLC indicó que la reacción era completa.

La mezcla se concentró para dar el Producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar 2,20 g de **xxxvii-a** en forma de un sólido blanco (84,6%). LCMS m/z = 300,1, 302,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 2,23 min).

- 15 **1-(benciloxi)-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina (xxxviii-a)** 1-(benciloxi)-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina se preparó utilizando el **método N2**. 1-(benciloxi)-3-cloro-7-metoxiisoquinolina (93 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.), carbonato de potasio (357 mg, 2,5 mmol, 5,0 eq.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18 mg, 0,026 mmol, 0,05 eq.) se disolvió en el diDisolventee mixto de 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 30 min bajo condiciones de microondas. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:10) para dar 100 mg de **xxxviii-a** en forma de un sólido amarillo (84,7%).

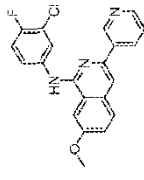
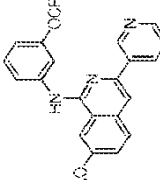
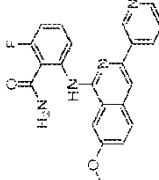
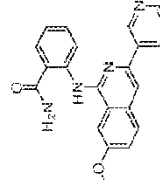
7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-ol (xxxviv-a): 7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-ol (preparado de una manera análoga a la que se describe para el ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en el Método K, reemplazando ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico por 1-(benciloxi)-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina) se obtuvo en un 63,6% de rendimiento para dar 280 mg de xxxviv-a en forma de un sólido amarillo. Esto se llevó a cabo sin purificación adicional.

1-cloro-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina (xl-a) 1-cloro-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina (preparada de una manera análoga a la descrita para 4-cloro-6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolina en el Método F1, reemplazando 6-propoxi-2-piridin-3-il-1H-quinazolin-4-ona por 3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-ol) se obtuvo con un rendimiento de 73,0% para proporcionar 60 mg de xl-a en forma de un sólido pardo. MS m/z = 241,1 (M + 1) (Método A) (tiempo de retención = 1,34 min).

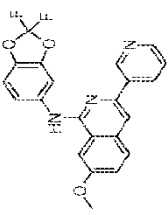
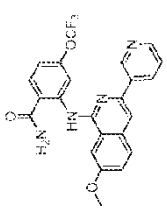
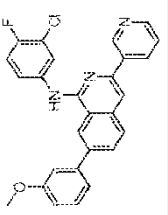
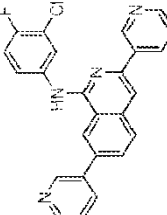
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-amina (xli-a) N-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-amina se preparó utilizando el Método J. Una mezcla de 1-cloro-7-metoxi-3-(piridin-3-il)isoquinolina (40 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq.), 3-cloro-4-fluoroanilina (30 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq.), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol, 0,06 eq.), Xantphos (15 mg, 0,026 mmol, 0,15 eq.), carbonato de cesio (167 mg, 0,52 mmol, 3,0 eq.) se suspendió en la mezcla de disolventes de 1,4 dioxano (4 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 30 min en condiciones de microondas. Después de enfriar, la mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por HPLC-prep para proporcionar 3 mg de xli-a en forma de un sólido amarillo (rendimiento 5,2%): LCMS m/z: 380,1 (M + 1) (Método B). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 9,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (td, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 4H), 7,34-7,49 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 43, reemplazando por la isoquinolina y la anilina apropiadas.

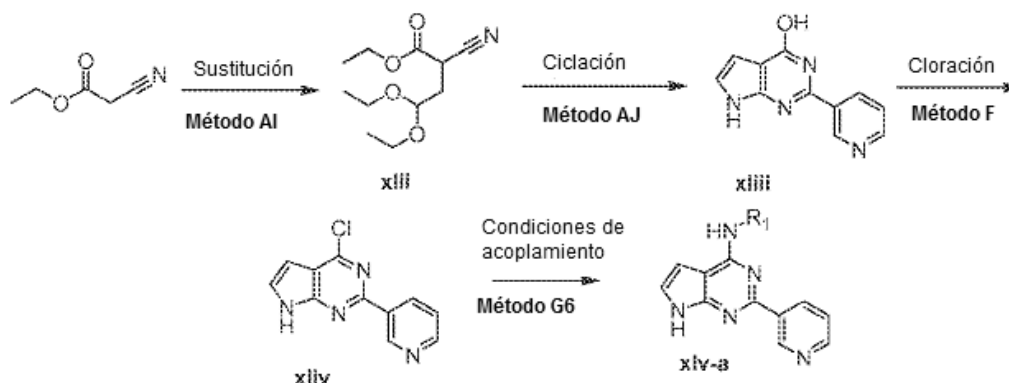
Tabla 15:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje de pureza	Método de acoplamiento
1100			379.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.41 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 4H), 7.43 - 7.49 (m, 3H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	380.1, 382.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1101			411.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	412.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1102			388.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.35 (s, 1H), 9.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.7, 1.48 Hz, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.61 (td, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	389.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1103			370.4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.89 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 4H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.06 (s, 3H).	CDCl ₃	371.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J

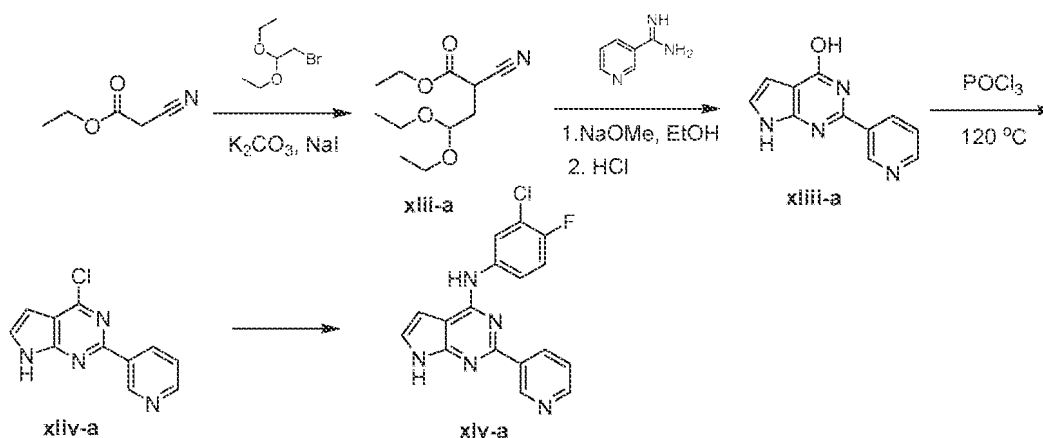
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje de pureza	Método de acoplamiento
1104			407.37	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.28 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).	CDCl ₃	408.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1105			454.4	¹ H-NMR (400 MHz, DM80-d ₆): δ 13.00 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 1.93 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	455.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1106			455.91	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.65 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 5H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	456.1, 458.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J
1107				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.1 Hz, 1H).	DMSO	426.7, 428.7 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método J

Esquema 45: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general xxxv-a:



Esquema 46: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xxxv-a: (véase el Esquema 45)



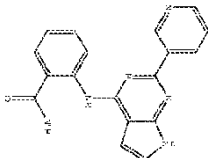
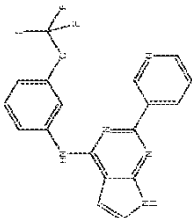
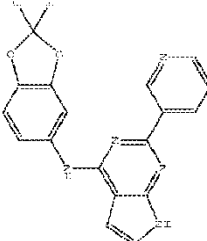
- 5 **Método AI: 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato de etilo (xlii-a)** 2-bromo-1,1-dietoxietano (4 g, 20 mmol, 1,0 eq) se añadió a una mezcla de 2-cianoacetato de etilo (11,4 g, 101 mmol, 5,0 eq.), K_2CO_3 (2,8 g, 20 mmol, 1,0 eq.) y NaI (200 mg, 1,3 mmol, 0,06 eq.), tal como se describe en *J.Chem. Soc.*, **1960**, **131-138**. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas a $145^\circ C$. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (80:1 $\rightarrow$ 40:1 $\rightarrow$ 10:1) para dar 3,57 g de **xlii-a** en forma de un aceite incoloro (78%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,78-3,64 (m, 3H), 3,62-3,45 (m, 2H), 2,35-2,14 (m, 2H), 1,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,25-1,16 (m, 6H).
- 10

- Método AJ: 2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (xliii)** A una disolución de nicotinimidamida (5,03 g, 41,6 mmol, 1,2 eq.) en EtOH (100 mL) se añadió NaOMe (4,8 g, 88,8 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato de etilo (8,00 g, 34,9 mmol, 1 eq.). Esta mezcla se agitó a $105^\circ C$ durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se formó un precipitado y se recogió y se lavó con H_2O (20 mL X 2). Después de la liofilización, se obtuvieron 3,10 g de Producto en forma de un sólido amarillo grisáceo (rendimiento 41,8%). LCMS $m/z = 213,1$ ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,07 min). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12,26 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,43-8,40 (m, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).
- 15
- 20

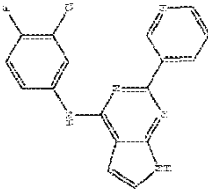
- 4-cloro-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (xliv-a)** 4-cloro-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de una manera análoga a la descrita para 4-cloro-6-propoxi-2-piridin-3-il-quinazolina en el Método F1, reemplazando 6-propoxi-2-piridin-3-il-1H-quinazolin-4-ona por 2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol) para dar 450 mg de **xliv-a** con un rendimiento de 69,0% en forma de un sólido pardo. LCMS $m/z = 231,0, 233,0$ ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,60 min).
- 25

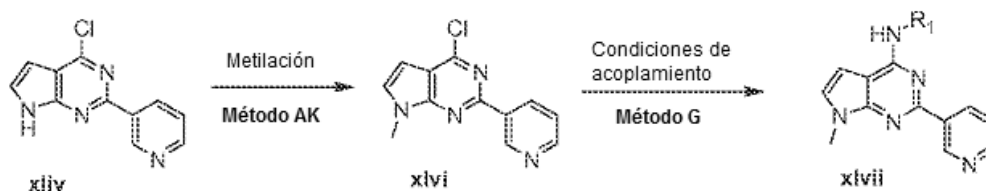
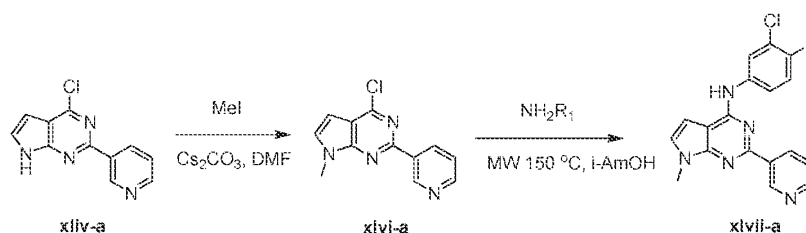
- N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (xlv-a)** N-(3-cloro-fluorofenil-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (preparada de una manera análoga a la descrita para N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-dimetilamino)propil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina utilizando el Método G6, reemplazando metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propilo por 4-cloro-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina) para dar un rendimiento del 11,3%, 10 mg de xlv-a en forma de un sólido pardo. LCMS m/z = 340,1, 342,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,814 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,60-8,56 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (s ancho, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H).
- 5
- 10 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 45, reemplazando por la anilina apropiada.

Tabla 16:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1108			330.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.29 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 9.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 - 8.68 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (td, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.10 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H).	DMSO	331.1 (M + 1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AJ, F, G6
1109			371.32	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.68-8.53 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H).	DMSO	372.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método AJ, F, G6
1110			366.32	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.98 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 2H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.	DMSO	368.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método AJ, F, G6
1111			339.75	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.51 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.2	DMSO	340.1, 342.0	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AJ, F, G6

(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 1H).		(M+1)			

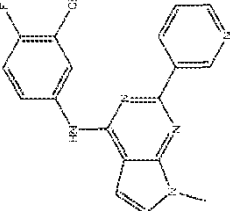
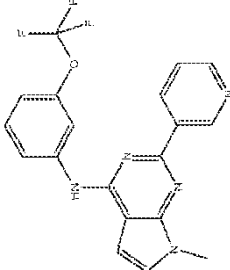
Esquema 47: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general xxxvii:**Esquema 48: Síntesis representativa de los compuestos de fórmula xxxvii-a: (véase el Esquema 47)**

- 5 **Método AK: 4-cloro-7-metil-2-(piridin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (xlv-a)** A una disolución de 4-cloro-2-(piridin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) en DMF seca (20 mL) se añadió Cs₂CO₃ (221 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq.) y yodometano (54,3 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 8:1) para dar 65 mg de **xlvii-a** en forma de un sólido pardo (56,7%).

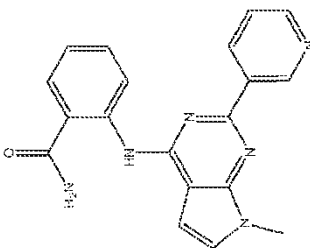
- 15 **N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-2-(piridin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (xlvii-a)** N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-2-(piridin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (preparada de una manera análoga a la descrita para N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina utilizando el Método G6, reemplazando el metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)propilo con 4-cloro-7-metil-2-(piridin-3-il)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina) para dar un rendimiento del 70,0%, 30 mg de **xlvii-a** en forma de un sólido pardo. LCMS m/z = 354,1, 356,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,94 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,97 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,95 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 46**, reemplazando por la anilina apropiada.

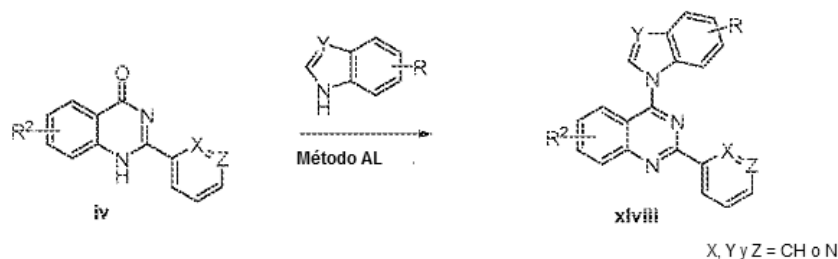
Tabla 17:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1112		HCl	353.78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.97 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	354.1, 356.1 (M + 1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AK, G6
1113			385.34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.64 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).	DMSO	386.1 (M + 1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AK, G6
1114				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd	DMSO	344.9 (M + 1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AK, G6

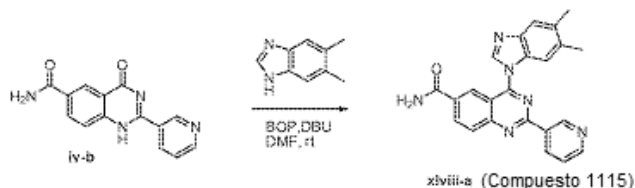
(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
	 <chem>CN1C=CC=C2C(=N1)C(=C(C=C2)N3C=CC=CC=C3C(=O)N)C4=CC=CC=C4</chem>								

Esquema 49: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general *xlviii*

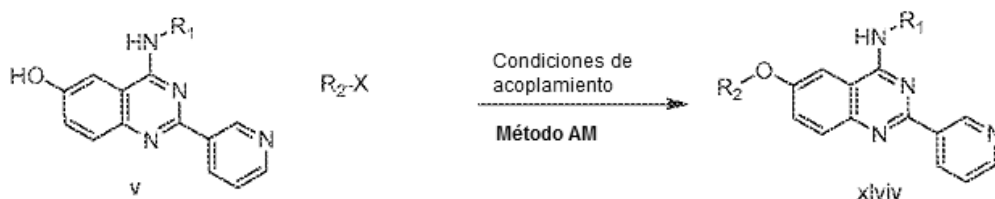


Esquema 50: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xlviii-a (véase el Esquema 49)

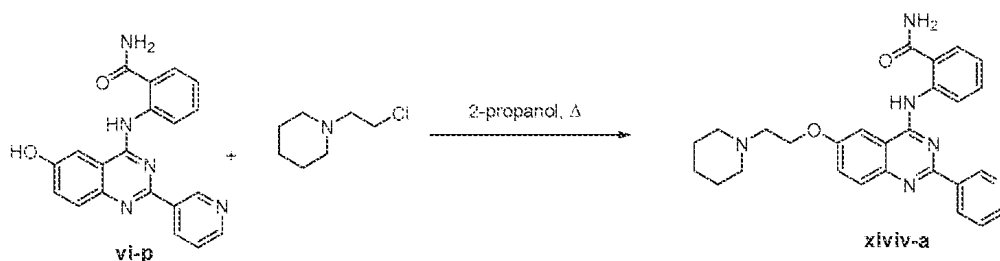


- 5 **Método AL: 4-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piridin-3-il)quinazolina-6-carboxamida (xlviia-a)** A una
suspensión de 4-oxo-2-(piridin-3-il)-1,4-dihidroquinazolina-6-carboxamida (**preparada como se describe en el**
esquema 4) (100 mg, 0,376 mmol, 1,0 eq.) en DMF seca (20 mL) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-
oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (216 mg, 0,488 mmol, 1,3 eq.) y diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undeceno (114,5 mg, 0,752
10 mmol, 2,0 eq.) siguiendo un procedimiento esbozado en J. Org. Chem., 2007, 72, 10194-10210. Se añadió después
a la disolución transparente 5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (165,2 mg, 1,13 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó
durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con
diclorometano, agua y éter. El Producto se secó *in vacuo* para dar 26,3 mg del Producto deseado (**xlviia-a**)
en forma de un sólido blanquecino (6,7%). LCMS $m/z = 395,1$ (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,68 min). ^1H
NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H),
15 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Esquema 51: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general de xlviv



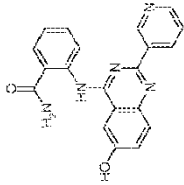
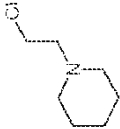
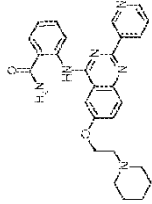
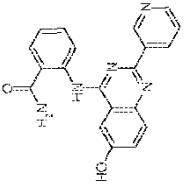
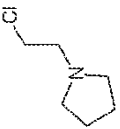
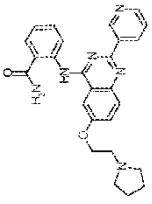
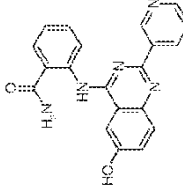
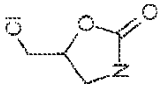
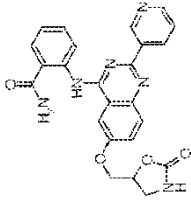
Esquema 52: Síntesis representativa de compuestos de fórmula xlviv (véase el Esquema 51)



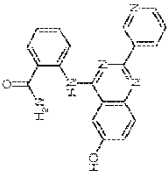
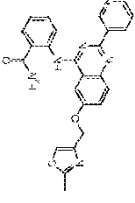
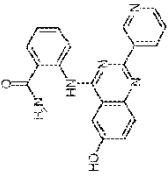
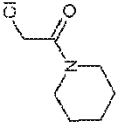
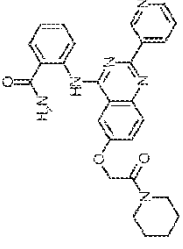
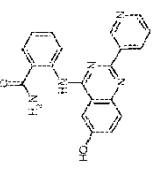
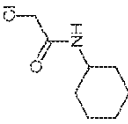
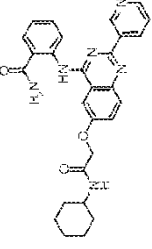
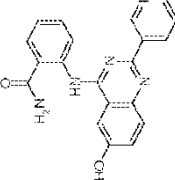
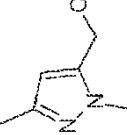
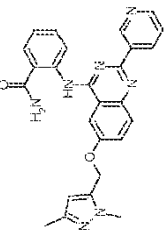
- 5 **Método AM: Síntesis de 2-(6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (xliv-a)** A 1-(2-cloroetil)piperidina (45 mmol) se añadió la disolución de 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (30 μ mol) en NMP (200 μ L). Se añadió PS-BEMP (90 μ mol) a los viales de un dispensador de resina. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h, el residuo se diluyó con metanol y se purificó por **HPLC-PREP Condición D** desencadenada en masa. La fracción diana se liofilizó para dar el compuesto del título, cuya estructura fue finalmente confirmada por LCMS usando Método LCMS E.

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 51**, reemplazando la 1-(2-cloroetil)piperidina por el haluro de alquilo apropiado.

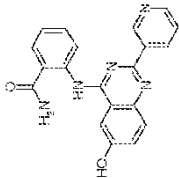
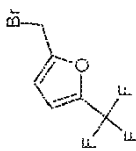
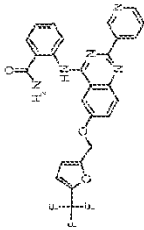
Tabla 18:

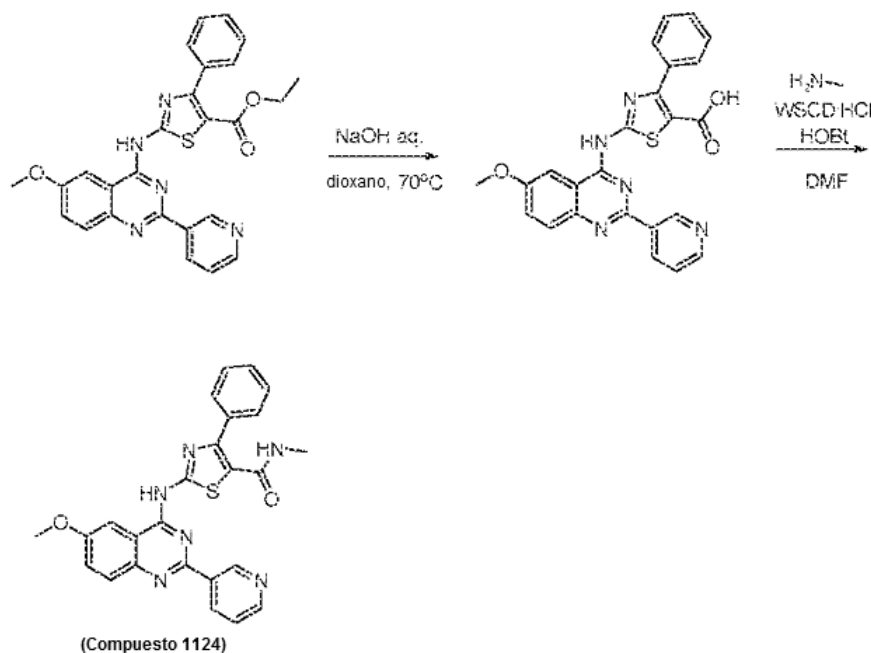
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1116					468	469	98
1117					454	455	98
1118					456	457	98
1119					468	469	98

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
							
1120					482	483	98
1121				TFA	496	497	98
1122					465	466	98
1123					505	506	98

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
							

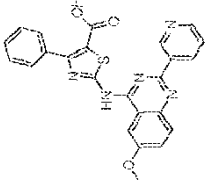
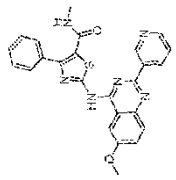
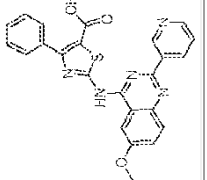
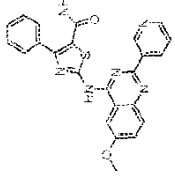
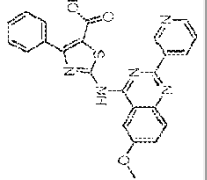
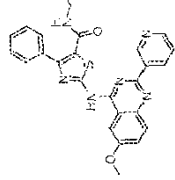
Esquema 53: Síntesis de dihidrocloruro de 2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N-metil-4-feniltiazol-5-carboxamida (Compuesto 1124)

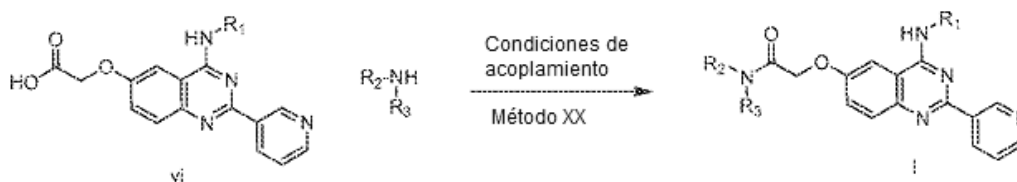
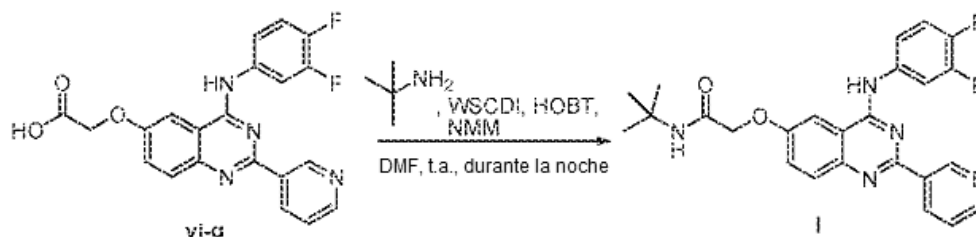
5 A una suspensión de 2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-4-feniltiazol-5-carboxilato de etilo (1,3956 g, 2,89 mmol) en dioxano (40 mL) se añadió NaOH 1N (20 mL, 20,00 mmol) a temperatura ambiente para dar una disolución transparente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 50°C durante la noche, sin embargo el material de partida permanecía. Se añadieron 20 mL adicionales de NaOH 1 N y se continuó el calentamiento a 50°C durante 1 h y a 70°C durante 5 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de agua se separó y se ajustó a un pH ácido con HCl 1 N (40 mL). Se formó un precipitado y se recogió y se lavó con agua. El Producto se *secó en vacío* para dar 1,20 g de un sólido pardo con un rendimiento del 91%. ¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12,88 (ancho, 2H), 9,77 (dd, J = 2,12, 0,6 Hz, 1H), 8,92-8,89 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 4,8, 1,68 Hz, 1H), 8,32 (ancho, 1H), 7,96 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 9,12, 2,68 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 3,98 (s, 3H).

15 **Método AN: 2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N-metil-4-feniltiazol-5-carboxamida** A una suspensión de ácido 2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-4-5-feniltiazol-carboxílico (291,8 mg, 0,641 mmol) en DMF (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (189 mg, 0,986 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (147 mg, 0,961 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min para dar una disolución transparente y se añadió metilamina en una disolución de metanol (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h 15 min. Se añadió metilamina adicional en una disolución de metanol (4 mL) a temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 1 h y seguidamente a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se recogió la fase de agua y un sólido precipitó de la fase de agua. El sólido se filtró y se secó en una estufa de secado a 60°C para dar 107,9 mg (0,23 mmol) del compuesto parental. El compuesto parental se suspendió en metanol y se añadió HCl 4N en acetato de etilo (aprox. 2 mL) para dar una disolución transparente que precipitó a lo largo del tiempo. El sólido se recogió por filtración y se secó en la estufa de secado a 60°C durante 2 días para dar 82,4 mg de la sal de HCl en forma de un sólido amarillo con un 24% de rendimiento. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,77 (s ancho, 1H), 9,76 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,04 Hz, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,27 (d ancho, J = 4,56 Hz, 1H), 7,99-7,965 (m, 2H), 7,79 (d ancho, J = 7,16 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 9,12, 2,56 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,56 Hz, 3H). No se observó el 1H del 2HCl.

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 53, reemplazando N-metilamina por la amina de alquilo apropiada.

Tabla 19:

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1124				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.77 (brs, 1H), 9.76 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 8.92 (d J = 5.04 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.27 (brd, J = 4.56 Hz, 1H), 7.99-7.965 (m, 2H), 7.79 (brd, J = 7.16 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 9.12, 2.56 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.76 (d, J = 4.56 Hz, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	Método AN
1125				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.75 (brs, 1H), 9.77 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.13 (brs, 1H), 8.88 (brd, J = 5.08 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.90 (brm, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.66-7.53 (brm, 3H), 7.51-7.42 (m, 3H), 4.00 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	Método AN
1126					¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 12.66 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.76 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 3.68 Hz, 1H), 8.40-8.20 (br, 2H), 7.94 (br, 1H), 7.80 (d, J = 7.16 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.24 Hz, 3H)	DMSO	>98	Método AN

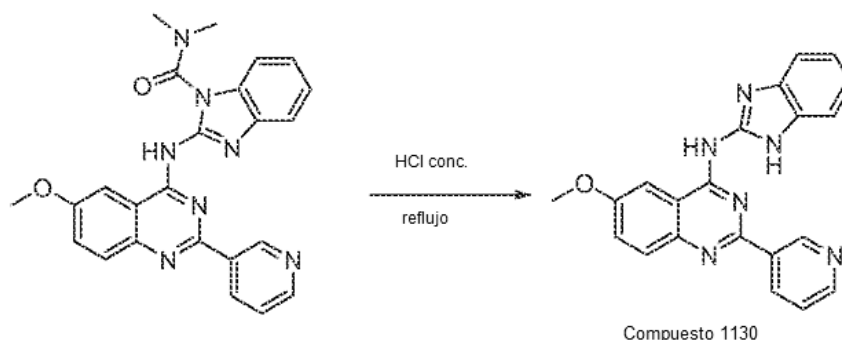
Esquema 54: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general I**Esquema 55: Síntesis representativa de compuestos de fórmula Ia: (véase el Esquema 54)**

- 5 **Método AO: N-terc.-butil-2-(4-(3,4-difluorofenil-amino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-iloxi) acetamida** A una disolución del derivado del ácido carboxílico (500 mg, 1,2 mmol) en DMF se añadió 2-aminoisobutano (134 mg, 1,8 mmol), NMM (0,4 mL, 3,6 mmol), WSCDI (282 mg, 1,4 mmol) y HOBT (225 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución resultante se vertió en agua helada y se formó el precipitado y se separó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para dar 350 mg (rendimiento del 62%) del Producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 9,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,71-8,57 (m, 2H), 8,11 (ddd, J = 13,3, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 11,7, 7,1, 2,1 Hz, 2H), 7,59-7,47 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).
- 10

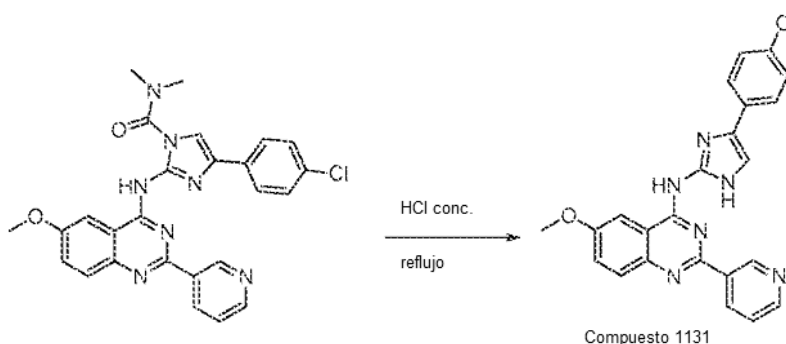
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 54**, reemplazando 2-aminoisobutano por la amina de alquilo apropiada.

Tabla 20:

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1127				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.14 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 3H), 7.74 (ddd, J = 11.8, 7.4, 3.3 Hz, 2H), 7.55 (dt, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.86 - 1.59 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	DMSO	>98	Método AO
1128				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.18 - 7.95 (m, 3H), 7.83 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (dt, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.84 (s, 9H).	DMSO	>98	Método AO
1129				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 4H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (dt, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.80 - 3.43 (m, 1H), 1.65 - 1.21 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 6H).	DMSO	>98	Método AO

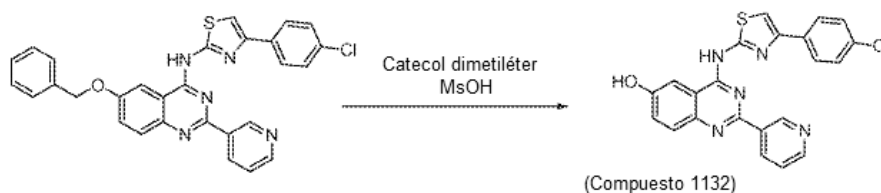
Esquema 56: Síntesis de dihidrocloruro de N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Compuesto 1130)

2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N,N-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxamida (334,1 mg, 0,760 mmol) se disolvió en HCl concentrado (0,063 mL, 0,760 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50°C durante 3 h 30 min, seguido de a 100°C durante 3 h. Se recogió el sólido y se secó *en vacío* para dar 116,2 mg de un sólido amarillo con un rendimiento del 35%. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13,22 (ancho, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 4,96, 1,36 Hz, 1H), 8,88 (ancho, 1H), 8,01 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 7,92 (ancho, 1H), 7,83 (ancho, 1H), 7,67 (dd, J = 9,12, 2,80 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). El 1H de 2HCl y NH - no se observaron.

Esquema 57: Síntesis de dihidrocloruro de N-(4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Compuesto 1131)

4-(4-clorofenil)-2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)-N,N-dimetil-1H-imidazol-1-carboxamida y HCl_(ac) concentrado (10 mL) se añadieron a un matraz de fondo redondo, y tras el reflujo de la mezcla durante 3 h apareció un precipitado. El sólido se recogió (373,4 mg) y se trituró con CH₂Cl₂/metanol durante la noche. El Productoo se filtró y se secó para dar 261,7 mg de un sólido. Una suspensión del Productoo en metanol se añadió a una disolución de NaOH_(ac.) 1N (5 mL) seguido de CH₂Cl₂ y H₂O. El sólido se recogió y se lavó con metanol para dar 255,7 mg (0,596 mmol) del Productoo parental. El Productoo parental libre se suspendió en CH₂Cl₂/metanol y se convirtió en la sal de HCl por adición de una disolución de 0,3 mL de HCl 4 N en acetato de etilo. Se recogió la sal de HCl y se secó *en vacío* para dar 248,4 mg en forma de un sólido pardo con un rendimiento del 26%. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13,61 (ancho, 1H), 12,81 (ancho, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,24 Hz, 1H), 8,70 (ancho, 1H), 7,91-7,87 (m, 5H), 7,75 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 3,95 (s, 3H). No se observó el 1H de 2HCl.

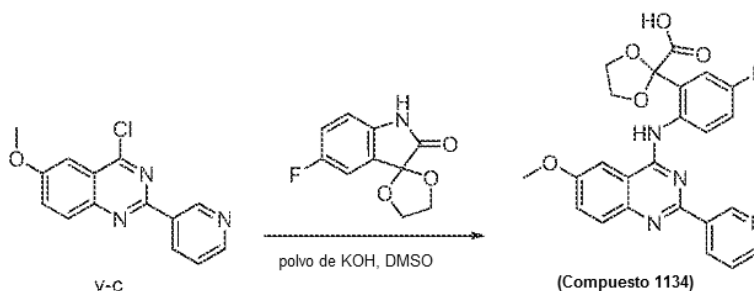
Esquema 58: Síntesis de 4-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol (Compuesto 1132)



A una mezcla de N-(6-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-4-(4-clorofenil)thiazol-2-amina y catecol dimetiléter (0,16 g, 1,15 mmol) se añadió ácido metanosulfónico (4,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se vertió en agua. Se añadió lentamente a la suspensión con agitación disolución sat. de NaHCO_3 (ac) y se dejó agitar durante 30 min. El precipitado se filtró para dar un sólido pardo que se lavó con metanol para dar 4-(4-(4-clorofenil)thiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol (0,23 g, 91,0%).

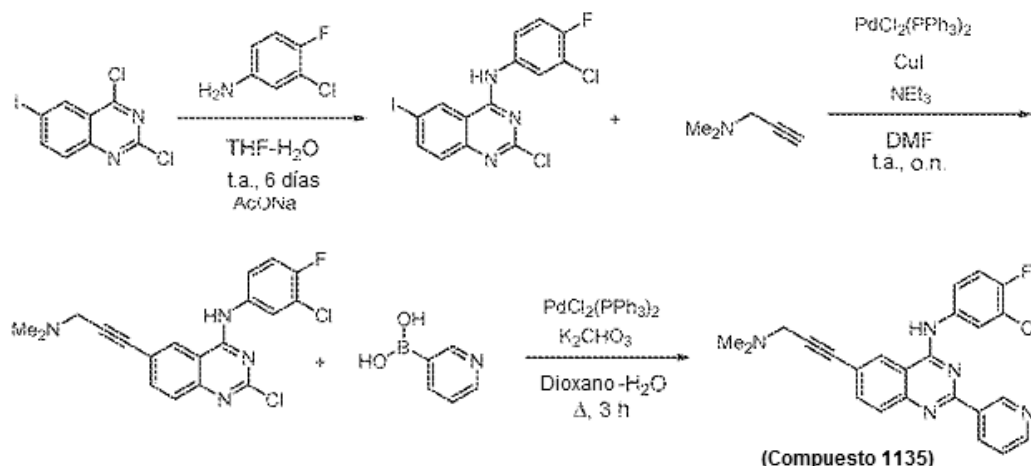
Esquema 59: Síntesis de 4-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol (Compuesto 1133) La síntesis de 4-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol se llevó a cabo de una manera similar a la descrita para 4-(4-(4-clorofenil)thiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol, sustituyendo 4-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol por N-(6-(benciloxi)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-4-(4-clorofenil)thiazol-2-amina, dando 4-(4-feniltiazol-2-ilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ol. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,06-9,22 (m, 2H), 8,95 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,30-7,09 (m, 2H).

Esquema 60: Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)fenil)-1,3-dioxolano-2-carboxílico (Compuesto 1134)



A una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolina (0,50 g, 1,84 mmol) y 5'-fluoro-2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)fenil-1,3-dioxolano-2-carboxílico (0,42 g, 2,02 mmol) en DMSO seco (4 mL) se añadió polvo de KOH (0,11 g, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se vertió en agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL) y la capa acuosa resultante se acidificó con HCl 5 N para dar un precipitado. El sólido se filtró para dar ácido 2-(5-fluoro-2-(6-metoxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)fenil)-1,3-dioxolano-2-carboxílico en forma de un polvo amarillo claro (0,27 g, 0,58 mmol, 32%). LCMS m/z = 432 ($M + 1$) (Método C) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,50-9,38 (m, 2H), 8,69-8,59 (m, 2H), 8,42 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,61-7,41 (m, 4H), 4,25-4,11 (m, 4H), 3,98 (s, 3H).

Esquema 61: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (compuesto 1135)

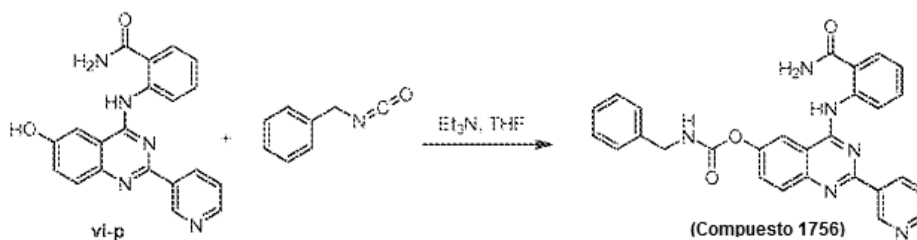


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 2,4-dicloro-6-yodoquinazolina (0,52 g, 1,6 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (0,30 g, 2,1 mmol) y acetato de sodio (0,20 g, 2,4 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL) para dar una suspensión de color pardo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 días, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El Producto resultante se lavó con CH₂Cl₂ y se secó para dar 0,51 g de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodoquinazolin-4-amina en forma de un sólido pardo claro con un rendimiento del 73%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,7, 6,6 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H).

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-yodoquinazolin-4-amina (200 mg, 0,46 mmol), N,N-dimetilpropargilamina (99 mL, 0,92 mmol), NEt₃ (0,26 mL, 1,84 mmol), CuI (0,88 mg, 4,6 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (6,5 mg, 9,2 mmol) en DMF (3 mL) para dar una suspensión amarilla clara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y después se formó un precipitado. El precipitado resultante se separó por filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (1 x 15 mL) y salmuera (1 x 15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 1:0 a 9:1). El Producto deseado se lavó con CH₂Cl₂ para dar 61 mg de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-yl)quinazolin-4-amina en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 34%. LCMS m/z = 389 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,24 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 2,7, 6,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,28 (s, 6H).

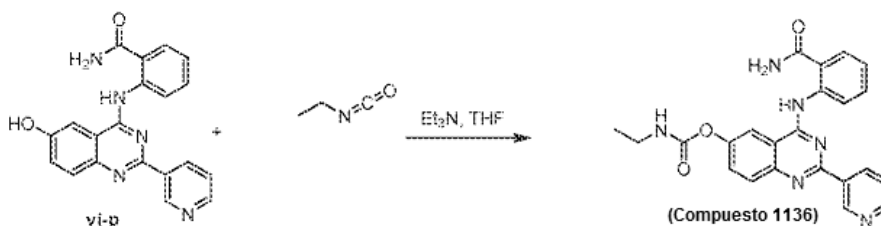
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-yl)quinazolin-4-amina (61 mg, 0,16 mmol), ácido 3-piridinborónico (25 mg, 0,20 mmol), K₂CO₃ (0,11 mg, 0,78 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (5,5 mg, 7,8 mM) en dioxano (2 mL) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) a la mezcla para formar un precipitado. El precipitado resultante se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 15 mL) y salmuera (1 x 15 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con AcOEt/MeOH 1:0 a 9:1). El Producto deseado se lavó con CH₂Cl₂ para dar 25 mg de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-yl)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido pardo claro con un rendimiento del 37%. LCMS m/z = 432 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,86 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,77-8,56 (m, 3H), 8,26 (dd, J = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 8,02-7,78 (m, 3H), 7,64-7,47 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

Esquema 62: Síntesis de bencilcarbamato de 4-(2-carbamoilfenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ilo (compuesto 1756)



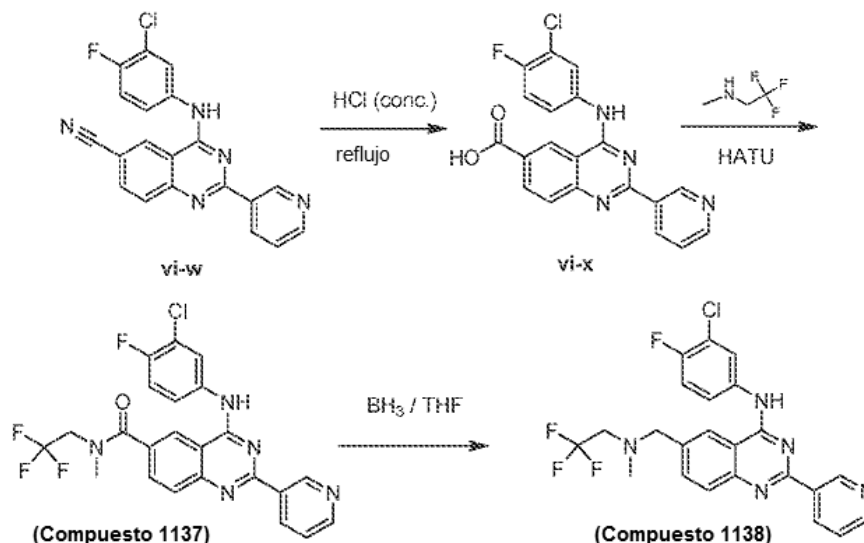
Una mezcla de 2-(6-hidroxi-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ilamino)benzamida (200 mg, 0,283 mmol), (isocianatometil)benceno (5 mL) y Et_3N (57 mg, 0,283 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla anterior y la mezcla se concentró en *vacío*. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (6 mL x 2) para dar 72 mg del Producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 26,0%. LCMS: t.r. = 1,829 min, $[\text{MH}]^+ = 491,1$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,05 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,59 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 4H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,46-7,22 (m, 6H), 4,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).

Esquema 63: Síntesis de etilcarbamato de 4-(2-carbamoilfenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ilo (compuesto 1136)



Etilcarbamato de 4-(2-carbamoilfenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ilo se sintetizó de una manera similar a la descrita para bencilcarbamato de 4-(2-carbamoilfenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-ilo sustituyendo isocianatoetano por (isocianatometil)benceno. El Producto resultante se analizó mediante LCMS: t.r. = 1,11 min, $[\text{M} + 1]^+ = 429,0$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,06 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,87-8,80 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,06-7,94 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,79-7,63 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Esquema 64: 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-metil-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida (compuesto 1137) y N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-((metil (2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (compuesto 1138)



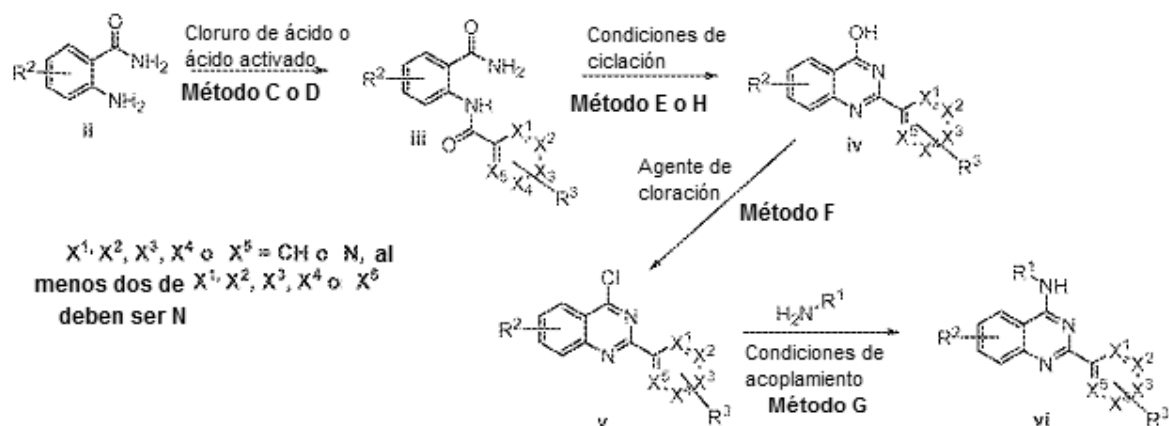
Una mezcla de 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-carbonitrilo (1,5 g, 4,0 mmol) en HCl (conc, 25 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. Después de enfriamiento y filtración, el sólido se lavó con agua (10 mL) dos veces para dar 1,4 g del Producto deseado, ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-carboxílico en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 89,0%. LCMS: t.r. = 1,271 min, $[MH]^+ = 394,9$.

Una mezcla de ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-carboxílico (900 mg, 2,4 mmol), DIPEA (620 mg, 4,8 mmol) y HATU (1,4 g, 3,6 mmol) en DMF (10 mL) se pre-agitó durante 20 min, y se añadió en una porción 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (360 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (80 mL) y se formó un precipitado que se recogió y se purificó mediante HPLC-prep. para proporcionar 490 mg del Producto deseado 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-metil-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42,0%. LCMS: t.r. = 1,970 min, $[MH]^+ = 490,0$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s ancho, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,22-8,00 (m, 5H), 7,62 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

A una mezcla de 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-metil-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) en THF (1 mL) se añadió BH_3 -THF (2 mol/L, 1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (0,2 mL) para enfriar bruscamente la mezcla de reacción. La mezcla se purificó por HPLC-prep para dar el Producto deseado N-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-((metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (GL001H-3309) en forma de un sólido blanco, 15 mg, con un rendimiento del 26,0%. LCMS: t.r. = 2,154 min, $[MH]^+ = 476,1$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,09 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,93-7,91 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Síntesis de 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida (compuesto 1139) 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida se sintetizó de una manera similar a la descrita para 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-N-metil-2-(piridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-6-carboxamida, sustituyendo 2,2,2-trifluoroetilamina por 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina. Se analizó el Producto resultante. LCMS: t.r. = 1,934 min, $[M + 1]^+ = 476,0$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,43 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 4,27-4,14 (m, 2H).

Esquema 65: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general vi



Método E para la ciclación

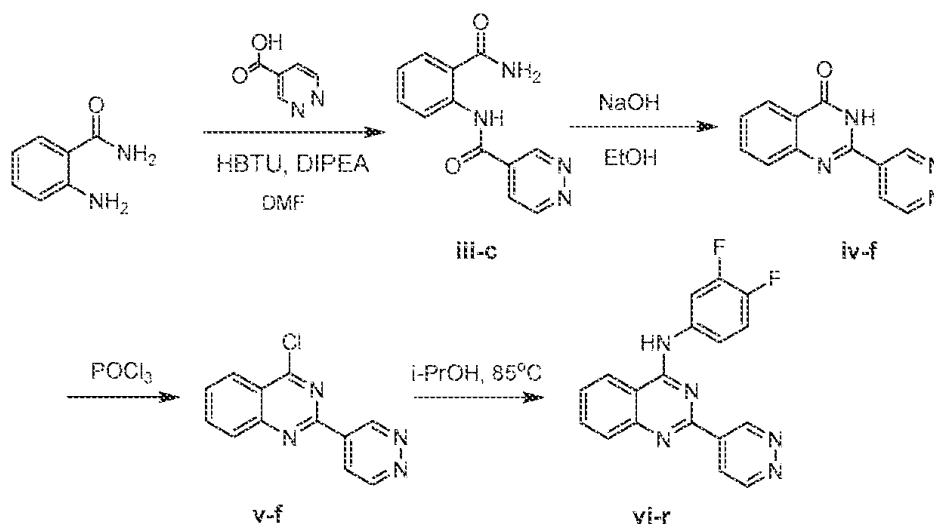
E1: metóxido de sodio/tolueno
E2: NaOH/EtOH

5 Método G para Condiciones de Acoplamiento

G1: *i*-PrOH/85-100°C
G2: THF/reflujo
G3: *i*-AmOH/1/100-130°C
G4: MeOH/microondas/150°C
G5: *i*-AmOH/microondas/150°C
G6: THF/Et₃N/reflujo

10

Esquema 66: Síntesis representativa de compuestos de fórmula vi-a con una piridazina (véase el Esquema 65)



15 Método D: N-(2-carbamoylphenyl)piridazin-4-carboxamida (iii-c) Una mezcla de ácido piridazin-4-carboxílico (500 mg, 4,0 mmol, 1,0 eq.), 2-aminobenzamida (603 mg, 4,4 mmol, 1,1 eq.) y HBTU (3,0 g, 8,0 mmol, 2,0 eq.) se suspendió en 15 mL de DMF. Se añadió DIPEA (2,0 mL, 1,56 g, 12,0 mmol, 3,0 eq.) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de enfriar bruscamente con agua, se recogió el precipitado resultante

y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. Se obtuvo un sólido blanco (388 mg), LCMS m/z = 243,1 ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 0,99 min) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método E1: 2-(piridazin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (iv-f) Un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con una trampa Dean-Stark, se cargó con una mezcla de N-(2-carbamoylfenil)piridazin-4-carboxamida (300 mg, 1,0 eq.), metóxido de sodio (401 mg, 7,4 mmol, 6,0 eq.) y 10 mL de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar, los componentes volátiles se separaron *en vacío* y el residuo se enfrió bruscamente con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 3 con HCl al 10% en agua. La disolución se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y evaporación, se obtuvieron 88 mg de un sólido amarillo, LCMS m/z = 225,1 ($M + 1$) (Método A) (tiempo de retención = 1,10 min) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

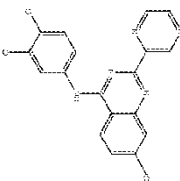
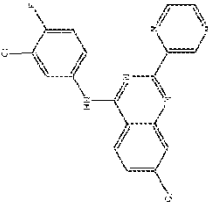
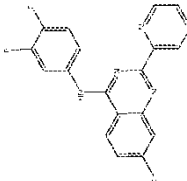
Método F5: 4-cloro-2-(piridazin-4-il)quinazolina (v-f) Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 2-(piridazin-4-il)quinazolin-4(3H)-ona (30 mg) que se suspendió en 3 mL de POCl_3 . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a disolución parda clara. Después de enfriar, se añadieron cuidadosamente 50 mL de hielo/agua. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de amoníaco (al 25% en peso en agua) a la mezcla con agitación hasta que el pH de la mezcla se ajustó a 7~8. Una temperatura interna de 0°C se mantuvo mediante la adición de hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y evaporación, se obtuvieron 32 mg en forma de un sólido pardo claro. LCMS m/z = 242,9 ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,65 min). El sólido se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método G1: N-(3,4-difluorofenil)-2-(piridazin-4-il)quinazolin-4-amina (vi-r)

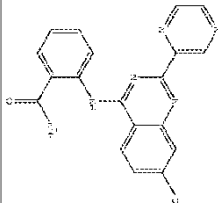
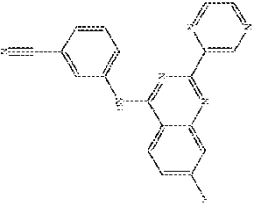
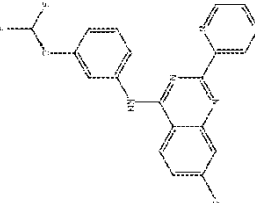
(Este método es representativo de los métodos G1, G2 y G3. Estos tres métodos se pueden implementar de una manera similar, excepto por la sustitución del diDisolventee apropiado y la temperatura) La mezcla de 4-cloro-2-(piridazin-4-il)quinazolina (10 mg, 0,041 mmol, 1 eq.) y 3,4-difluorobencenoamina (11 mg, 0,082 mmol, 2 eq.) se suspendió en *i*-PrOH. La mezcla se calentó a 85°C durante la noche. Después de enfriar, el precipitado resultante se filtró y se purificó por HPLC (Condición C). Se obtienen 7,3 mg de N-(3,4-difluorofenil)-2-(piridazin-4-il)quinazolin-4-amina (rendimiento del 53%). LCMS m/z = 336,0 ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,731 min). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,23 (s, 1H), 10,00 (dd, J = 2,2, 1,3 Hz, 1H), 9,44 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 8,05-8,13 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en los Esquemas 1 y 64 (preparados según el método de **procedimiento A-G** como se ha designado).

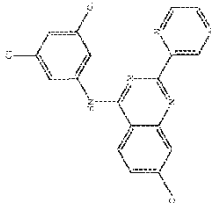
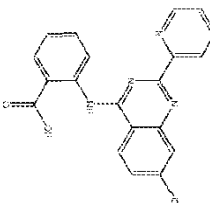
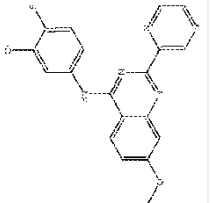
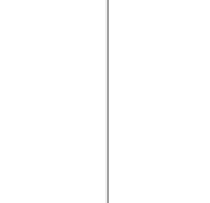
Tabla 21:

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1140			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.40 (s, 1H), 9.84 - 9.86 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.67 (m, 2H).	CD ₃ OD	402.0, 404.0, 405.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1141			386.21	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.99 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	386.0, 388.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1142			369.76	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.40 (s, 1H), 8.76 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 9.2 Hz, 1H).	CD ₃ OD	370.0, 372.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1143			376.8	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.55 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H).	CD ₃ OD	377.1, 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

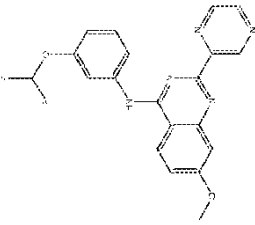
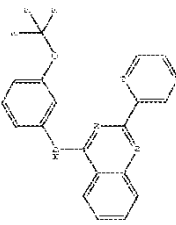
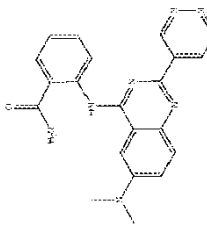
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H).					
1144			358.78	¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H).	CD3OD	359.0, 361.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1145			399.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.63 (s, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H).	DMSO	400.0, 402.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1146			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.40 (s, 1H),	CD3OD	401.9,	Método B	95	Método C, G1

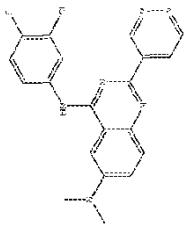
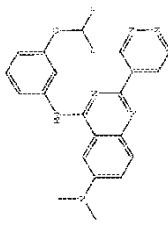
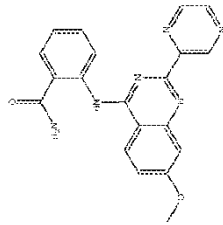
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.85 - 8.88 (m, 2H), 8.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.46 (s, 1H).		403.9, 405.9 (M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		
1147			377.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.28 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	378.1, 380.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1148			381.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.69 - 11.49 (m, 1H), 9.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 3H), 8.24 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.9, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).	DMSO	382.1, 384.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1149			395.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.96 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 2H), 8.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 7.31 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.94	DMSO	396.1, 397.2 (M+2)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

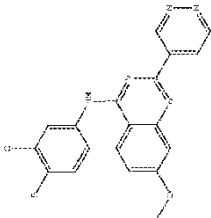
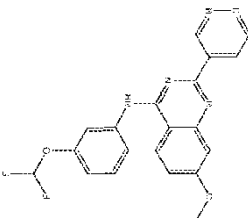
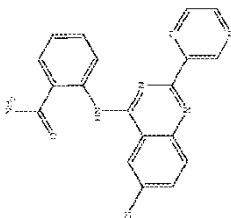
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).					
1150			383.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 19.8, 1.7 Hz, 2H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	384.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1151			385.42	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.01 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.15 (s, 6H).	DMSO	386.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1
1152		HCl	394.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz,	DMSO	395.1, 397.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1

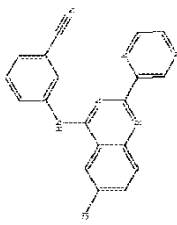
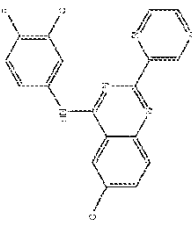
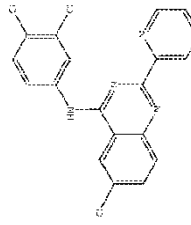
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				1H, 7.94 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 6H).					
1153		HCl	408.4	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.71 (brs, 1H), 10.01 - 9.99 (m, 1H), 9.52 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 6H).	DMSO	409.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1
1154			372.38	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.13 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	373.1 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	95	Método C, G1
1155			381.79	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.16 (s, 1H), 9.99 - 9.95 (m, 1H), 9.42 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J =	DMSO	382.0, 384.0 (M+1)	Método B (NH4HCO3)	95	Método D, G1

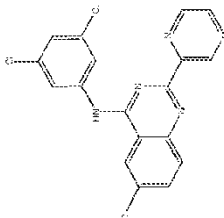
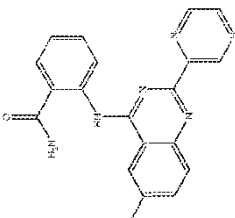
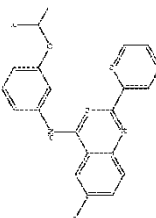
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				6.6, 2.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).					
1156			395.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 10.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.43 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 3H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	396.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1157			376.80	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.34 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 - 8.06 (m, 4H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	377.0, 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1158			358.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 - 8.84 (m, 4H),	DMSO	359.0, 361.0	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

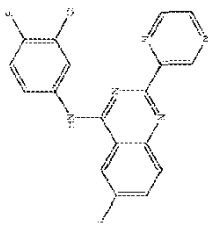
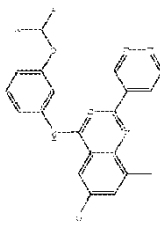
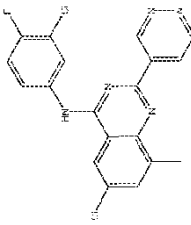
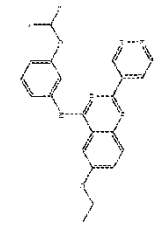
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.32(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 2H).		(M+1)			
1159			386.21	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.55 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.83 - 8.87 (m, 3H), 8.47 - 8.49 (m, 1H), 7.96 - 8.06 (m, 3H), 7.54 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	386.0, 388.0, 390.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1160			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.54 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 - 8.88 (m, 3H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	401.9, 403.9, 406.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1161			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.87 - 8.88 (m, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.00 - 8.07 (m, 2H), 7.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H).	DMSO	401.9, 403.8, 405.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

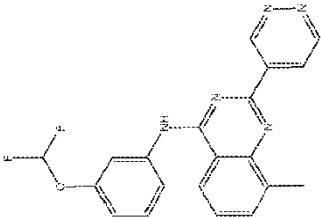
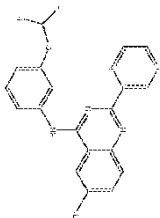
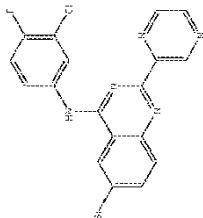
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1162			468.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.36 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.15 - 9.12 (m, 1H), 8.90 - 8.85 (m, 2H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	469.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	90	Método C, G1
1163			491.23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H).	DMSO	492.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	90	Método C, G1
1164			477.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.48 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.95 - 8.93 (m, 2H), 8.35 - 8.30 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H).	DMSO	478.0, 480.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	90	Método C, G1

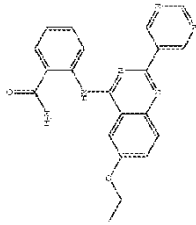
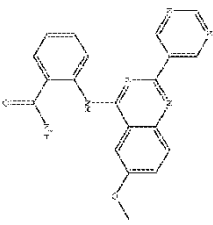
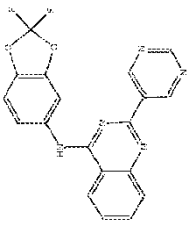
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1165			413.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	414.1, 416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1166			400.24	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.16 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	400.0, 402.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1167			409.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 - 10.3 (m, 2H), 9.45 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	410.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

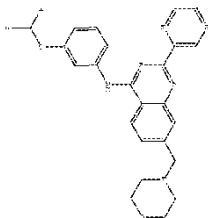
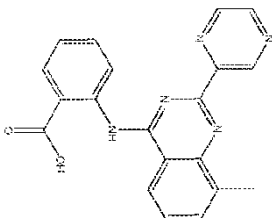
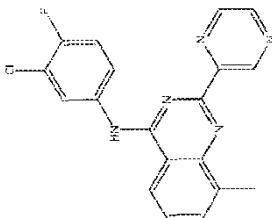
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1168			379.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.13 (s, 1H), 10.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.44 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 2H), 7.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	380.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1169			444.23	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.17 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.32 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	444.0, 446.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1170			430.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	430.0, 432.0, 434.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

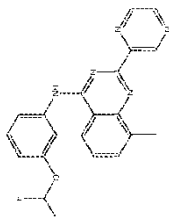
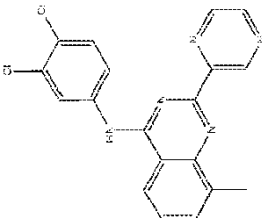
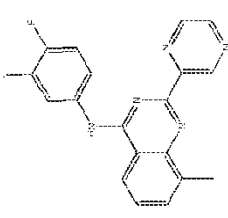
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1171			386.41	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.07 (s, 1H), 9.63 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 3H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	387.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1172			372.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.11 (s, 1H), 9.61 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 3H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	373.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1173		HCl	379.32	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.55 (brs, 1H), 9.59 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	380.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1174		HCl	464.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.70	DMSO	465.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

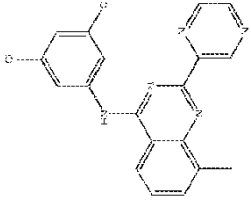
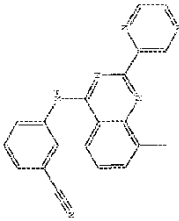
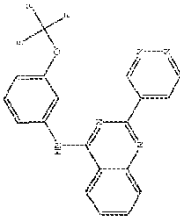
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 6.86 (m, 1H), 7.30 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 4H).					
1175			357.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.70 (s, 1H), 9.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.09 - 7.13 (m, 3H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	358.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HC03)	95	Método C, G1
1176			365.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	366.0, 368.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HC03)	95	Método C, G1

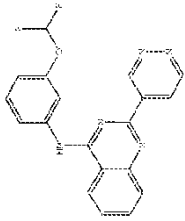
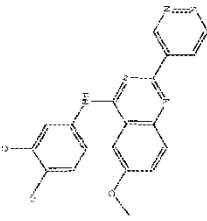
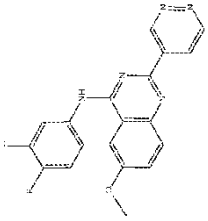
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1177			379.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	380.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1178			382.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.86 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.13 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	381.9, 383.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1179			349.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 2H), 7.80 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	350.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1180			382.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s,	DMSO	381.9,	Método B	95	Método C, G1

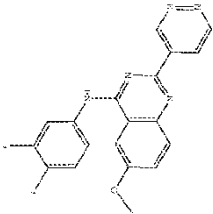
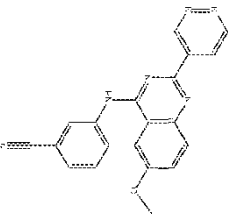
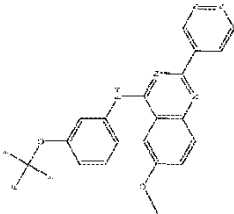
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H, 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.52 (m, 3H), 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).		383.9 (M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		
1181			338.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.86 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 3H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	339.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1182			383.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.24 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.38 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 3H), 7.73 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	384.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1183			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.19 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.41 - 9.43 (m, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 - 8.41 (m, 1H), 7.93 - 7.97 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 - 7.56 (m, 1H), 7.32 (t, J =	DMSO	366.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

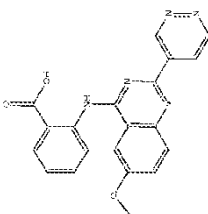
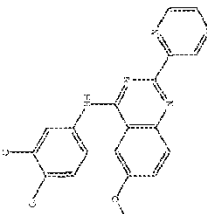
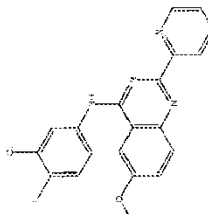
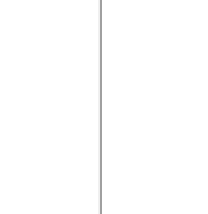
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				74.0 Hz, 1H), 7.02 - 7.04 (m, 1 H).					
1184			398.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.41 (m, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	DMSO	398.0, 400.0, 402.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1185			381.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.92 (s, 1H), 9.36 - 9.38 (m, 1H), 8.27 - 8.29 (m, 1H), 8.14 - 8.16 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 3H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	382.1, 384.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	MétodoD,G1
1186			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.95 - 10.00 (m, 2H), 9.40(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 - 8.33 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	366.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

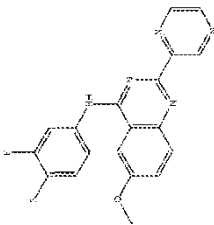
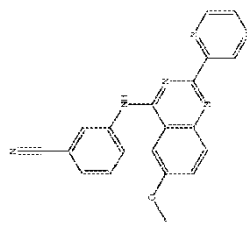
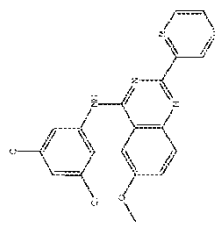
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1187			354.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.00 (s, 1H), 9.90 (m, 1H), 9.35 - 9.36 (m, 1H), 8.23 - 8.30 (m, 3H), 7.84 - 7.90 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).	DMSO	355.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1188			413.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.96 - 10.0 (m, 2H), 8.39 - 8.40 (m, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 3H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).	DMSO	414.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1189			373.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.15 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.09	DMSO	374.1, 376.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

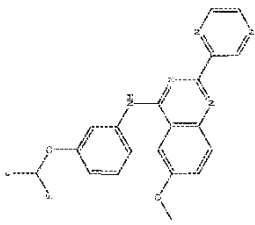
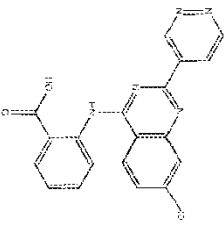
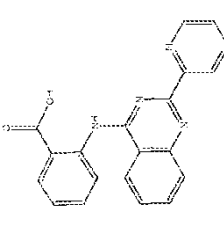
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).					
1190			398.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.95 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.81 - 8.82 (m, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	397.9, 400.0, 401.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1191			381.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	382.0, 384.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1192			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.89 (s, 1H), 9.52 - 9.53 (m, 1H), 8.81 - 8.82 (m, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 - 8.51 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 -	DMSO	366.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6

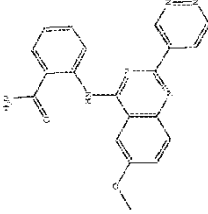
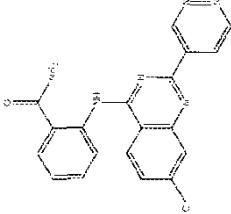
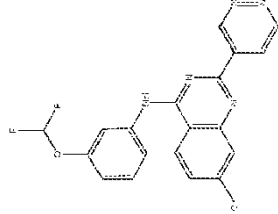
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.59 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).					
1193			354.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.74 - 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 3H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	355.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1194			398.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.91 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H).	DMSO	398.0, 399.9, 402.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1195			395.36	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.91 (s, 1H), 9.55 (m, 1H), 8.74 - 8.79 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J =	DMSO	396.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6

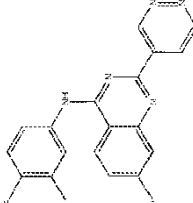
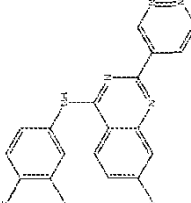
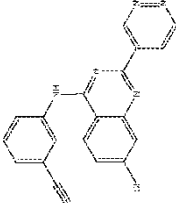
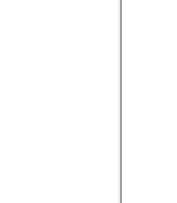
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.98 (m, 1H), 3.40 (s, 3H).					
1196			377.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.26 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.41 - 9.42 (m, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.34 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 2H).	DMSO	378.0, 380.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1197			343.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.86 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 9.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 8.05 (m, 3H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H).	DMSO	344.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1198			372.38	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.05 (s,	DMSO	373.0	Método B	95	Método D, G1

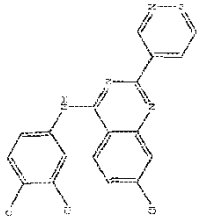
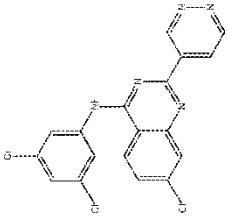
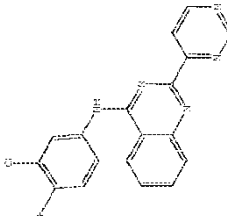
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H, 9.99 (s, 1H), 9.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 - 8.38 (m, 1H), 7.85 - 7.98 (m, 3H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).		(M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		
1199			376.8	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.15 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 - 8.42 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 3H), 7.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	DMSO	377.0, 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1200			399.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.29 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.38 (m, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H).	DMSO	400.0, 401.9 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1
1201			386.21	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.94 (s,	DMSO	386.0	Método A	95	Método D, G1

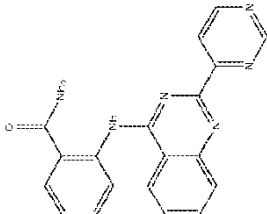
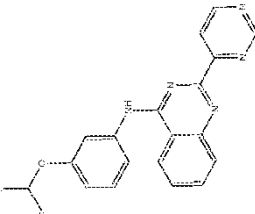
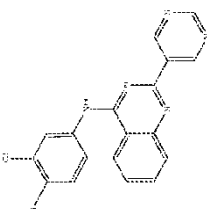
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.8 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.2 Hz, 2H).		387.8 (M+1)	(TFA)		
1202			369.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.95 (m, 1H), 9.44 - 9.45 (m, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.34 (m, 1H), 8.02 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.72 (m, 1H), 7.56 (q, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	369.9, 371.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método D, G1
1203			358.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.33 (m, 3H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 3H).	DMSO	359.0, 361.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1204			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 7.94 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	401.9, 403.9, 405.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

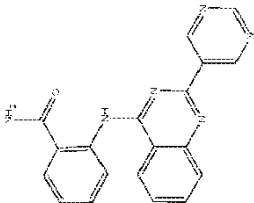
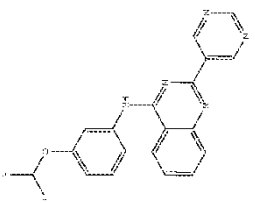
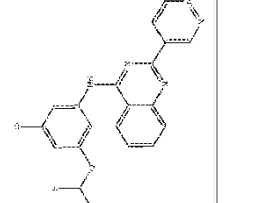
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1205			402.66	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H).	DMSO	401.9, 403.9, 405.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1206			351.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59 (s, 1H), 9.43 (m, 1H), 9.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 3H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	352.0, 354.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1207			342.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.31 (s, 1H), 9.38 - 9.43 (m, 2H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 8.04 (m, 4H).	DMSO	343.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

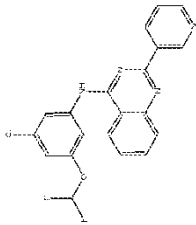
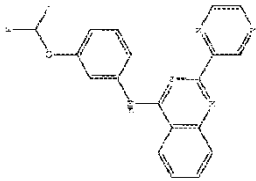
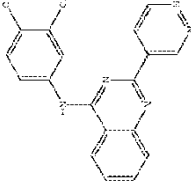
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H),					
1208			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 3H), 7.77 - 7.79 (m, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.34 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H).	DMSO	366.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1209		HCl (batch 02)	351.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.82 (s, 1H), 9.59 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.2 Hz, 1 H).	DMSO	352.0, 354.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1210			342.35	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.17 (s,	DMSO	343.1	Método B	95	Método D, G4

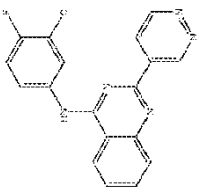
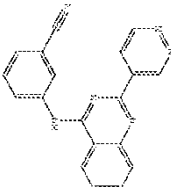
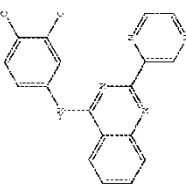
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.65 (s, 2H), 9.36 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 4H), 7.72 - 7.79 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H).		(M+1)	(NH ₄ HCO ₃)		
1211			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.15 (s, 1H), 9.62 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H).	DMSO	366.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1212			399.78	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.27 (s, 1H), 10.01 - 10.02 (m, 1H), 9.44 - 9.46 (m, 1H), 8.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 7.38 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H).	DMSO	400.0, 402.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1213			398.79	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.16 (s, 1H), 9.56 (m, 1H), 8.69 - 8.72 (m, 2H), 8.59	DMSO	399.0, 401.1	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6

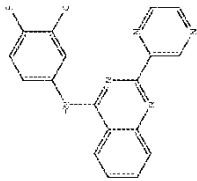
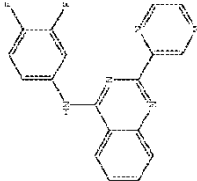
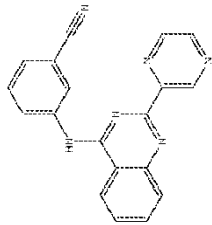
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.36 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H).		(M+1)			
1214			365.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.88 - 8.92 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.12 (m, 1H).	DMSO	366.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1215			368.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.23 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 3H), 7.73 - 7.77 (m, 2H).	DMSO	367.8, 369.8, 371.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1216			351.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H),	DMSO	351.9, 353.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1

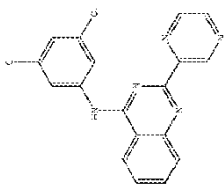
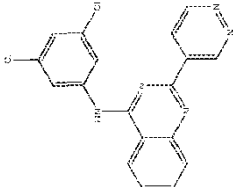
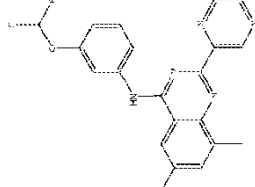
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				7.89 - 7.93 (m, 3H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.6 Hz, 1H).					
1217			324.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.99 (dd, J = 2.0, 1.2 Hz, 1H), 9.44 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.40 (m, 2H), 8.28 - 8.31 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.80 (m, 3H).	DMSO	325.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1218			368.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.94 (s, 1H), 9.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	367.9, 369.9, 371.8 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1219			351.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.62 (s, 1H), 9.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.83 (m, 3H), 8.32 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H).	DMSO	352.0, 354.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6

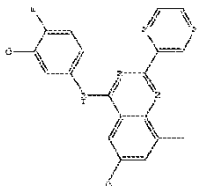
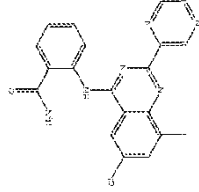
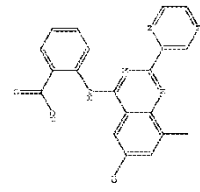
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1220			335.31	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.91 - 8.93 (m, 2H), 8.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 1H)	DMSO	336.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1221			324.34	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.09 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 2H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H)	DMSO	324.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6
1222			368.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.96 - 8.02 (m, 2H), 7.74 - 7.78 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H).	DMSO	368.0, 370.0, 372.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G6

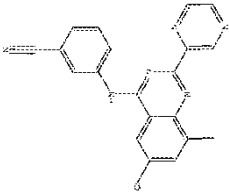
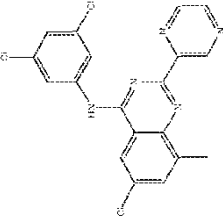
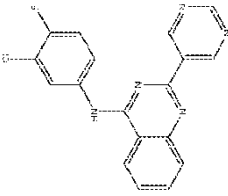
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1223			368.22	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 7.35 (s, 1H).	DMSO	368.1, 370.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método D, G1
1224			413.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.05 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	414.0 416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
1225			400.24	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.77 - 8.80 (m, 2H), 8.60	DMSO	400.0 401.9	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3

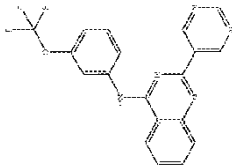
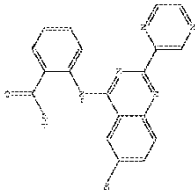
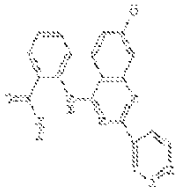
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.67 (s, 3H).	(M+1)				
1226			390.83	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).	DMSO	391.0 392.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G3
1227			391.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 16.00 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).	DMSO	392.0 393.1 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G3
1228			372.81	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	373.0 374.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3

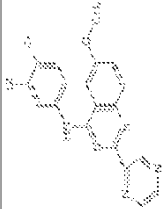
(continúa)

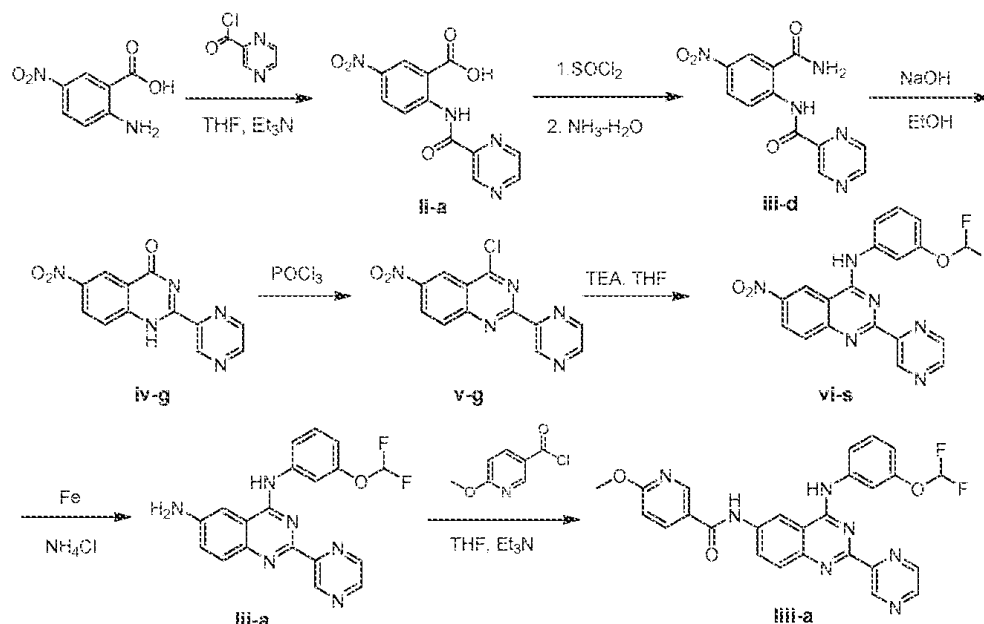
Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
									
1229			416.69	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.09 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	416.9 417.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G3
1230		HCl	351.76	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 3H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H).	DMSO	352.0, 354.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1231		HCl	383.33	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 (s, 1H), 9.61 (s, 2H), 9.34 (s, 1H), 8.71 (d, J =	DMSO	384.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 3H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H).					
1232			421.25	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.34 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.27 - 9.25 (m, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 - 7.67 (m, 5H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H).	DMSO	421.0, 423.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G6
1233				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.15 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 3H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.25 (t, J = 2.4 Hz, 1H).	DMSO	377.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G
1234				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.95 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.00	DMSO	397.9, 400.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método G

(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(s, 3H).					

Esquema 67: Síntesis representativa de compuestos de la fórmula con una pirazina liii-a (véase el Esquema 65)

Método C: Ácido 5-nitro-2-(pirazin-2-carboxamido)benzoico (li-a) A una disolución de ácido pirazina-2-carboxílico (1,36 g, 10,9 mmol, 1 eq) en SOCl₂ (20 mL) se añadió DMF (2 gotas). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min. Los componentes volátiles se separaron *en vacío* para dar cloruro de pirazina-2-carbonilo bruto, que se utilizó en la siguiente etapa directamente. A una suspensión de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (2,00 g, 10,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 mL) se añadió Et₃N (1,09 g) y cloruro de pirazina-2-carbonilo en THF anhidro (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles. El residuo se suspendió en H₂O (10 mL) y el pH se ajustó a 5 por adición lenta de HCl 2 N en agua. Se recogió el sólido resultante y se secó *en vacío* para dar 3,12 g de ácido 5-nitro-2-(pirazin-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido pardo (99%). LCMS m/z = 289,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,24 min).

Método A: N-(2-carbamoyl-4-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida (iii-d) Una mezcla de ácido 5-nitro-2-(pirazin-2-carboxamido)benzoico (3,12 g, 10,8 mmol) en SOCl₂ (20 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se separaron y el residuo se suspendió en DCM (150 mL) y una disolución de NH₃·H₂O (al 25% en peso en agua, 40 mL) se añadió y se agitó durante 4 h. Se recogió el precipitado resultante y se secó *en vacío* para dar 2,42 g de N-(2-carbamoyl-4-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida en forma de un sólido rojo oscuro (74,6%). LCMS m/z = 288,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,11 min).

Método E2: 6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4(1H)-ona (iv-g) A una mezcla de N-(2-carbamoyl-4-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida (2,42 g, 8,43 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (60 mL) se añadió NaOH (1,98 g, 49,5 mmol, 5,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles *en vacío*. El residuo se repartió entre H₂O (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se neutralizó a pH 5 por adición lenta de ácido cítrico acuoso. Se recogió el precipitado resultante y se secó para dar 2,00 g de 6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)ona en forma de un sólido amarillo (88%). LCMS m/z = 270,1 (M + 1) (Método A) (tiempo de retención = 1,36 min).

Método F2: 4-cloro-6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolina (v-g) A una mezcla de 6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (1,00 g, 3,7 mmol) en POCl₃ (10 mL) se añadió N,N-dimetilbencenoamina (0,1 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2 h. Después de que completarse la reacción, POCl₃ se separó *en vacío*, y el residuo se co-evaporó con tolueno dos veces para dar un Producto bruto oscuro, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método G6: N-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina (vi-s) Una mezcla de 4-cloro-6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolina (1,00 g, bruta, 3,7 mmol, 1,0 eq.), 3-(difluorometoxi)bencenoamina (600 mg, 3,7 mmol, 1,0 eq.) y Et₃N (1,00 g, 10 mmol, 3,0 eq) en THF (80 mL) se agitó a 75°C durante 18 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se separaron *en vacío* y el residuo se lavó con H₂O (100 mL x 2). El sólido se secó *en*

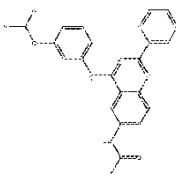
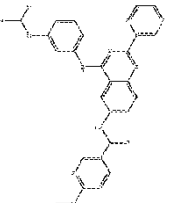
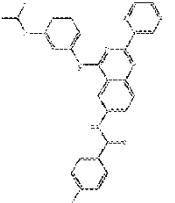
vacío para dar 1,40 g de N-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido negro (90,2% de dos etapas). LCMS m/z = 411,0 ($M + 1$) (Método A) (tiempo de retención = 1,61 min).

Método B: N⁴-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(pirazin-2-il)quinazolina-4,6-diamina (lii-a) A una mezcla de N-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-nitro-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina (1,40 g, 3,4 mmol, 1,0 eq.) en MeOH-H₂O (v/v, 3:1, 110 ml) se añadió NH₄Cl (1,80 g, 34 mmol, 10,0 eq.) y Fe (1,91 g, 34 mmol, 10,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 h. Después de que completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el hierro se separó por filtración. El filtrado se concentró a 15 ml y se formó un precipitado y se recogió y se secó *en vacío* para dar 1,13 g de N⁴-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(pirazin-2-il)quinazolina-4,6-diamina en forma de un sólido amarillo pálido (87,5%). LCMS m/z = 381,1 ($M + 1$) (Método B) (tiempo de retención = 1,60 min). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H).

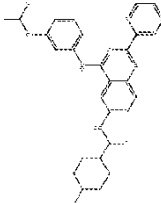
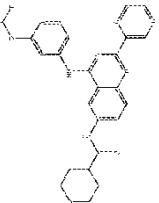
Método C: N-(4-(3-(difluorometoxi)fenilamino)-2-(pirazin-2-il)quinazolin-6-il)-6-metoxinicotinamida (liii-a) A una disolución de ácido 6-metoxinicotínico (100 mg, 0,65 mmol) en SOCl₂ (2 mL) se añadió DMF (1 gota). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min. Los componentes volátiles se separaron *en vacío* para dar cloruro de 6-metoxinicotinoilo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente. A una suspensión de N⁴-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-(pirazin-2-il)quinazolina-4,6-diamina (130 mg, 0,34 mmol, 0,5 eq) en THF (5 mL) y Et₃N (101 mg, 1 mmol, 3,0 eq) se añadió gota a gota cloruro de 6-metoxinicotinoilo en THF anhidro (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los componentes volátiles se separaron *en vacío*. El residuo se lavó con MeOH y se re-cristalizó en THF/MeOH dos veces, y se purificó mediante cromatografía HPLC-PREP de fase inversa (A = NH₄HCO₃- H₂O, 10 mmol/L, B = MeOH) para dar 33 mg de N-(4-(3-(difluorometoxi)fenilamino)-2-(pirazin-2-il)quinazolin-6-il)-6-metoxinicotinamida en forma de un sólido amarillo pálido (18,8%). LCMS m/z = 516,1 ($M + 1$), 258,6 ($M/2 + 1$) (Método A) (tiempo de retención = 1,57 min) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,71 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 74,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

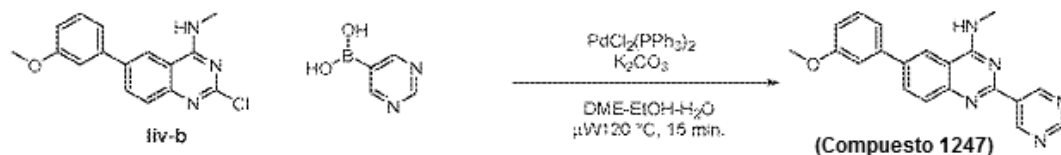
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 67** (preparados de acuerdo con el procedimiento de los **métodos A-G** tal como se designa).

Tabla 22:

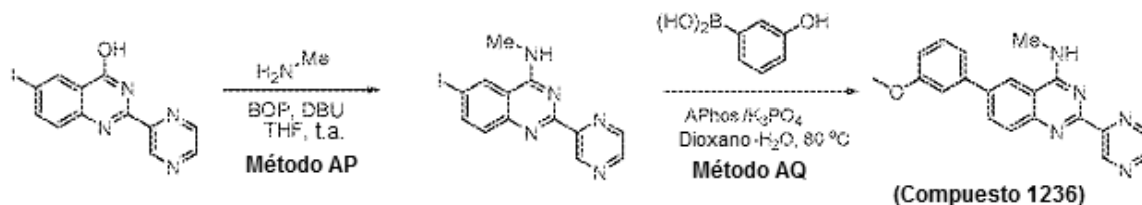
Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1242			422.39	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.10-10.45 (m, 2H), 9.68 (s, 1H), 8.45 - 9.10 (m, 2H), 7.68 - 8.37 (m, 4H), 7.36 - 7.52 (m, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 2.21 (s, 3H).	DMSO	423.0 (M+1)	Método A (TFA)	95	Método C, G ₄ , C
1243			515.47	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.71 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.32 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).	DMSO	516.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G ₄ , C
1244			514.48	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 3H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.32 (t, J = 72.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).	DMSO	515.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G ₄ , C
1245			520.53	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.30 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (t, J	DMSO	521.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G ₄ , C

(continúa)

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.97 (m, 2H), 3.40 - 3.43 (m, 2H), 2.70 - 2.73 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 4H).		493.2 (M+1)	Método B (NH4HC03)	95	Método C, G4, C
1246			492.48	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.97 (m, 2H), 3.40 - 3.43 (m, 2H), 2.70 - 2.73 (m, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 4H).		493.2 (M+1)	Método B (NH4HC03)	95	Método C, G4, C

Esquema 68: Síntesis de 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (Compuesto 1247)

- 5 **Método BF: 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina (compuesto 1247)** En un vial de 10 mL de microondas se añadió 2-cloro-6-(3-metoxifenil)-N-metilquinazolin-4-amina (0,080 g, 0,267 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,099 g, 0,801 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (9,37 mg, 0,013 mmol) y carbonato de potasio (0,111 g, 0,801 mmol) en DME (3 mL), EtOH (1,286 mL) y agua (0,857 mL) para dar una suspensión amarilla. El vial se irradió a 120 °C durante 15 min bajo argón. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (1 x 20 mL) y después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y se secó para dar 35 mg de 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(pirimidin-5-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido blanco (38 %). LCMS $m/z = 344$ ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,78 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,79-9,59 (m, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53-7,28 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H).

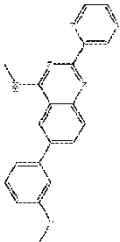
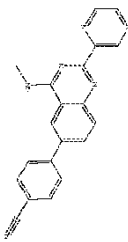
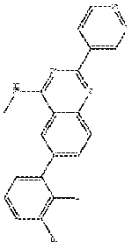
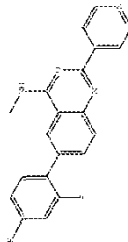
Esquema 69: Síntesis de 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Compuesto 1235)

- En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió 6-yodo-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (0,500 g, 1,428 mmol), BOP (0,821 g, 1,857 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,426 mL, 2,86 mmol) en DMF (10 mL) para dar una disolución incolora. Se añadió metilamina, 2 M en THF (2,142 mL, 4,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y después se formó un precipitado. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para dar 0,515 g de 6-yodo-N-metil-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido pardo pálido con un rendimiento del 99%. LCMS $m/z = 364$ ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,25 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,89-8,65 (m, 3H), 8,65-8,48 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H).

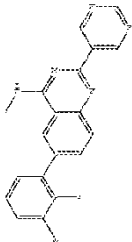
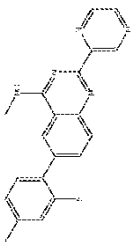
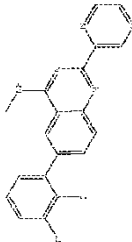
- En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió 6-yodo-N-metil-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina (0,100 g, 0,275 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,063 g, 0,413 mmol), bis(di-terc.-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (0,016 g, 0,022 mmol) y fosfato de potasio monohidrato tribásico (0,190 g, 0,826 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y después se formó un precipitado. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 25 mg de 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(pirazin-2-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 26%. LCMS $m/z = 344$ ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,43 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 8,85-8,78 (m, 1H), 8,77-8,71 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,63-8,55 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,53-7,31 (m, 3H), 7,09-6,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H).

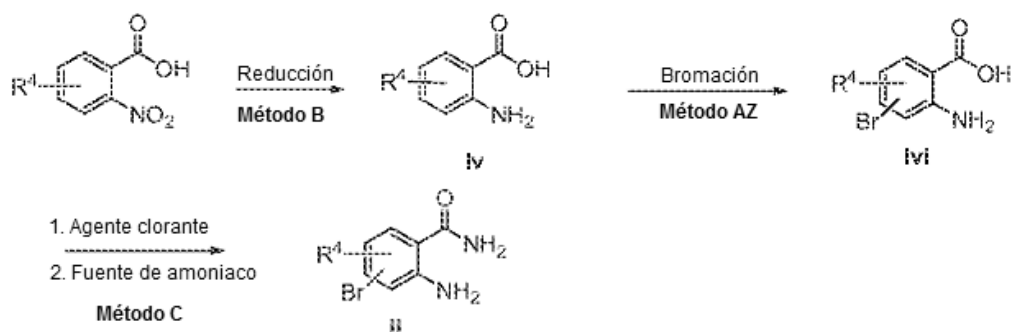
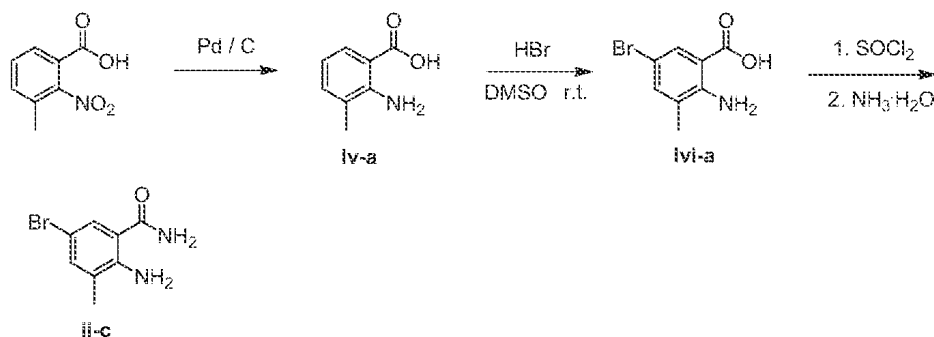
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 69 (preparados según el método descrito para 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina).

Tabla 23:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1235			343.38	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 7.09 - 6.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	DMSO	344 (M+1)	Método D	100	Método AP/AQ
1236			338.37	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.87 - 8.61 (m, 4H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 4H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	339 (M+1)	Método D	100	Método C, G1
1237		2HCl		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.17 (s, 1H), 9.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	350.1, 351.1, (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1238		2HCl		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 15.4, 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	350.0, 351.0, (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1239				¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).	DMSO	350.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

(continúa)

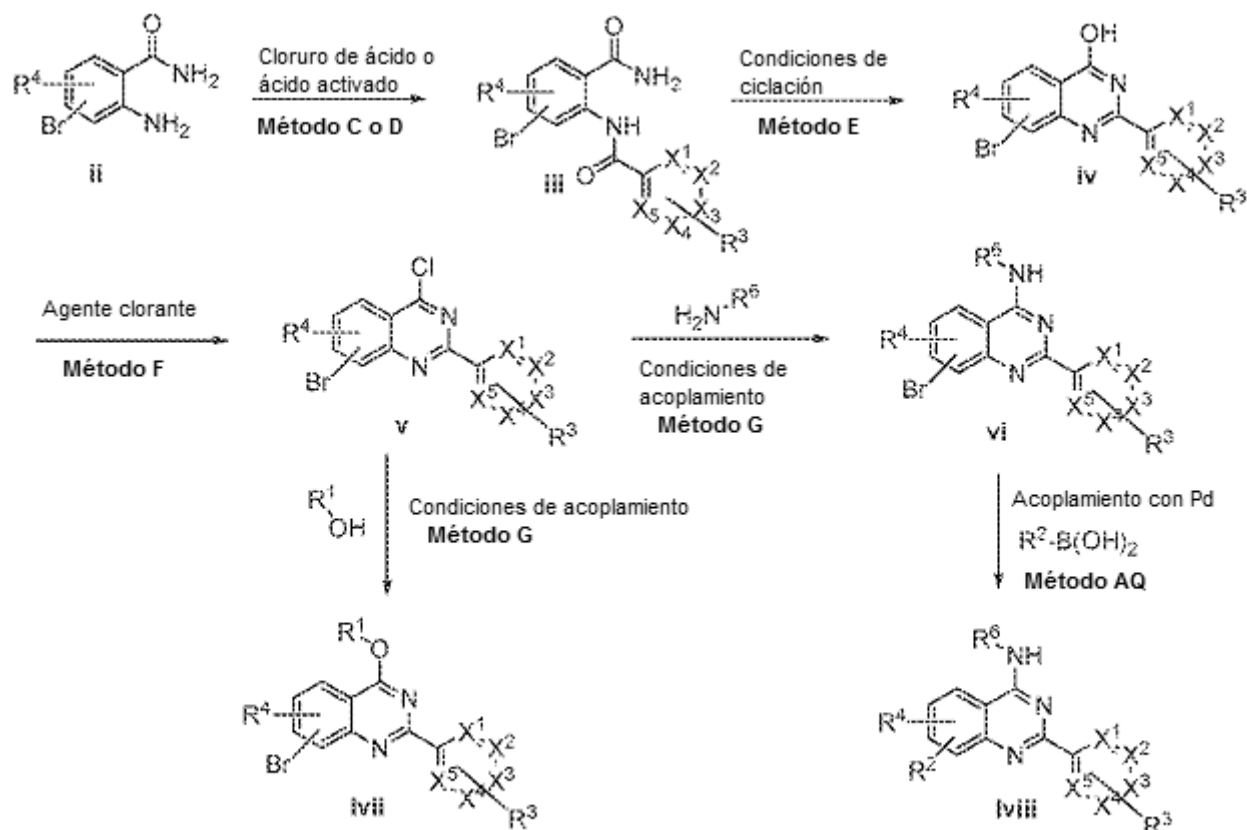
Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.12 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 4.5 Hz, 3H).					
1240		2HCl		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.77 (s, 1H), 8.85 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H).	CD ₃ OD	350.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1
1241		2HCl		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.06 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 7.67 - 7.35 (m, 3H), 3.39 (s, 3H).	DMSO	349.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método C, G1

Esquema 70: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general ii**Esquema 71: Síntesis representativa de compuestos de fórmula ii (véase el Esquema 70)**

- 5 **Método B2: Ácido 2-amino-3-metilbenzoico (iv-a)** Catalizador de Pd/C (150 mg) se suspendió en una disolución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (1,50 g, 8,28 mmol 1,0 eq.) en THF (60 mL) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se retiró por filtración sobre Celite y el THF se separó *en vacío* para dar 1,23 g de iv-a en forma de un sólido blanco (rendimiento del 98%). LCMS m/z = 152,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 0,73 min). El Producto se utilizó sin purificación adicional.
- 10 **Método AZ: Ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico: (Ivi-a)** A una disolución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (1,23 g, 8,14 mmol, 1,0 eq) en 15 mL de DMSO se añadió HBr al 40% (6,00 mL, 44,7 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado blanco durante el transcurso de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, dando como resultado un sólido blanco que se filtró y se secó *en vacío* para producir 950 mg en un rendimiento del 51% de
- 15 **Ivi-a** en forma de un sólido blanco. LCMS m/z = 229,9 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,20 min).

- Método C: 2-amino-5-bromo-3-metilbenzamida (ii-c)** Una mezcla de ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico (950 mg, 4,15 mmol) y SOCl₂ (20 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El SOCl₂ se separó *en vacío* y el residuo se disolvió en THF anhidro (10 mL). Se añadió entonces gota a gota disolución de THF a una disolución al 28% en peso de NH₃·H₂O (10 mL). Después de 1 h, se recogió el precipitado resultante y se secó *en vacío* para dar 820 mg de ii-c en forma de un sólido amarillo (87%). LCMS m/z = 288,9, 230,9 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,49 min).
- 20

Esquema 72: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general lvii y lviii



X^1, X^2, X^3, X^4 o $X^5 = CH$ o N , al menos uno de X^1, X^2, X^3, X^4 o X^5 debe ser N

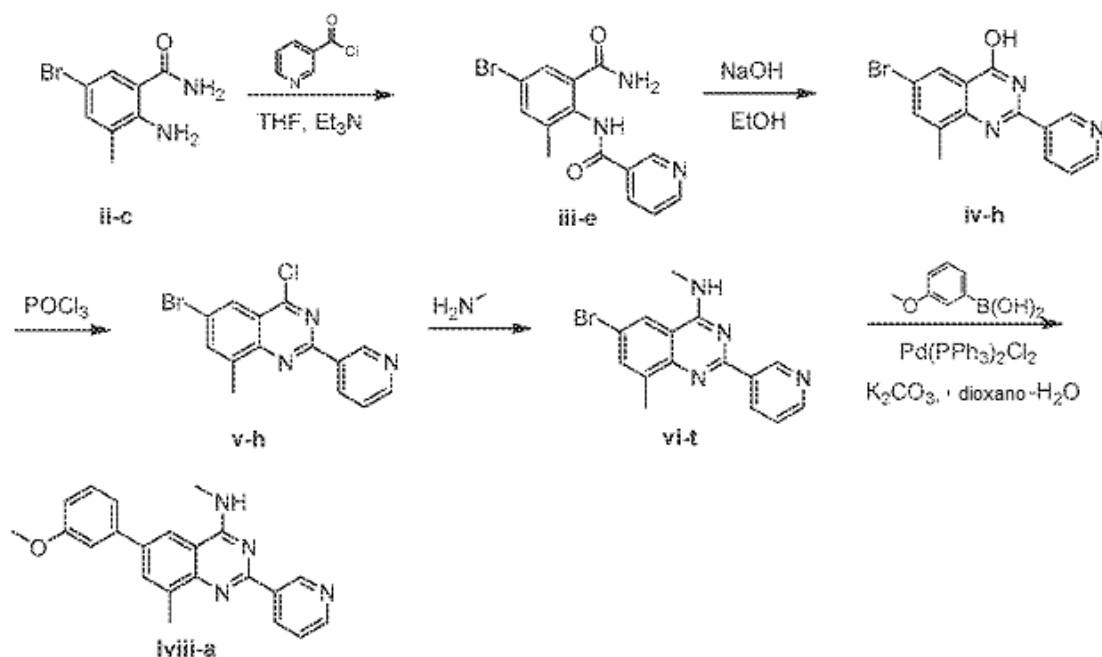
Método G para Condiciones de Acoplamiento

- G1: *i*-PrOH/85-100°C
- G2: THF/calor
- G3: *i*-AmOH/100-130°C
- G4: MeOH/microondas/150°C
- G5: *i*-AmOH/microondas/150°C
- G6: THF/Et₃N/reflujo
- G7: THF-H₂O/NaOAc/t.a.-60°C
- G8: NaH/THF
- G9: *n*-BuLi/THF
- G10: LHMDs/THF
- G11: LDA/THF
- G12: K₂CO₃/DMF/60°C
- G13: Cs₂CO₃/DMA/80°C
- G14: NaOtBu/DMF/microondas 100°C

Método AQ para Condiciones de Acoplamiento

- AQ1: Pd(PPh₃)₂Cl₂/ K₂CO₃/ dioxano-H₂O
- AQ2: Pd₂(Aphos)₂Cl₂/ K₃PO₄/ dioxano-H₂O
- AQ3: Pd(PPh₃)₄/ K₃PO₄/ dioxano-H₂O
- AQ4: Pd(dppf) Cl₂CH₂Cl₂/ K₃PO₄/ dioxano-H₂O
- AQ5: Pd(OAc)₂Cl₂/ S-Fos / K₃PO₄/ dioxano-H₂O
- AQ6: Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂/ Na₂CO₃/ dioxano-H₂O

Esquema 73: Síntesis representativa de compuestos de fórmula Ivii y Iviii (véase el Esquema 72)



Método C: N-(4-bromo-2-carbamoyl-6-metilfenil)nicotinamida (iii-e) A una disolución de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzamida (820 mg, 3,55 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 mL) y Et₃N (0,7 mL) se añadió gota a gota cloruro de nicotinoilo (551 mg, 3,91 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, el precipitado resultante se filtró y secó *en vacío* para dar 1,74 g de **iii-e** bruto en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z = 333,8, 335,8 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,42 min).

Método E: 6-bromo-8-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (iv-h) Una mezcla de N-(4-bromo-2-carbamoyl-6-metilfenil)nicotinamida (1,74 g de sal, 5,22 mmol, 1,0 eq) en EtOH (50 mL) se trató con NaOH (1,04 g, 26,1 mmol, 5,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles *en vacío*. Se añadió agua (30 mL) al residuo y la mezcla se ajustó a pH~1 ó 2 mediante adición lenta de HCl acuoso. Se recogió el precipitado resultante y se secó para dar 870 mg de **iv-h** en forma de un sólido amarillo (rendimiento 77% después de dos etapas). LCMS m/z = 315,7, 317,7 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,74 min).

Método F5: 6-bromo-4-cloro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinazolina (v-h) 6-bromo-8-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (870 mg, 2,76 mmol) se añadió a POCl₃ (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió cuidadosamente en agua helada. El pH se ajustó a 7 por adición lenta de NH₄OH a 0°C. Se recogió el sólido resultante para dar 1,00 g de **v-h** en forma de un sólido beige (rendimiento cuantitativo). LCMS m/z = 333,9, 335,9 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 2,23 min).

Método G6: 6-bromo-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-t) Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-8-metil-2-(piridin-3-il)quinazolina (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 eq.), metilamina (81 mg, 1,20 mmol, 2,0 eq.) y Et₃N (0,2 mL) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 85°C durante la noche. El precipitado amarillo resultante se recogió para dar 125 mg de **vi-t** en forma de un sólido beige (63,4%). LCMS m/z = 328,8, 330,8 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,95 min).

Método G2: 7-bromo-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (vi-u) A una suspensión de 7-bromo-4-cloro-2-(piridin-3-il)quinazolina (5,0 g, 0,0156 mol) en THF (100 mL) se añadió gota a gota una disolución de metilamina (40% en peso en H₂O) (24 mL, 0,272 mmol) con refrigeración. La suspensión se agitó a 60°C durante 3h, se enfrió, se filtró y se secó para dar el compuesto del título. (3,62 g, 73,5%)

Método AQ1: 6-(3-metoxifenil)-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Iviii-a) (Este método es representativo del método AQ2 y puede ser implementado de una forma similar, excepto por la sustitución del catalizador y base apropiados)

A una mezcla de 6-bromo-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (130 mg, 0,396 mmol, 1,0 eq), ácido 3-metoxifenilborónico (60 mg, 0,396 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (295 mg, 2,14 mmol, 5,4 eq.) en dioxano (8 mL) y H_2O (4 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0,021 mmol, 0,054 eq) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 120°C bajo atmósfera de N_2 durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó por columna de HPLC de fase inversa para proporcionar 11 mg de Iviii-a en forma de un sólido blanco (rendimiento del 7,8%). LCMS m/z = 357,2, ($M + 1$) (Método B (tiempo de retención = 2,11 min) ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,44-7,29 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,12 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H).

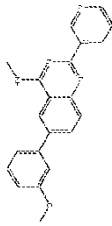
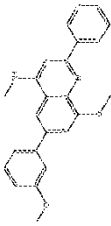
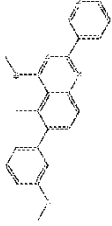
Método AQ3: Dihidrocloruro de 6-(4-fluorofenil)-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Iviii-b) 6-bromo-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (340 mg, 1,03 mmol), ácido 3-fluorobenzenoborónico (217 mg, 1,55 mmol), K_3PO_4 (658 mg, 3,10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (59,7 mg, 0,052 mmol) se disolvieron en el diDisolventee mixto de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (eluyendo con THF) para dar un polvo amarillo. El sólido se suspendió en etanol y se añadió HCl 5 N (1 mL) a la mezcla. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 min y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 304 mg de dihidrocloruro de 6-(3-fluorofenil)-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il) quinazolin-4-amina en forma de un polvo amarillo con un rendimiento del 71%

Método AQ4: 6-(2,4-difluorofenil)-N,5-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Iviii-c) 6-bromo-N,5-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (350 mg, 1,06 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (252 mg, 1,595 mmol), K_3PO_4 (677 mg, 3,19 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (87 mg, 0,106 mmol) se disolvieron en la mezcla de diDisolventee de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 2,5 horas bajo N_2 . Después de completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación, el Productoo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (eluido con acetato de etilo al 33% isocrático/hexano al 67%) para dar un polvo blanco. El sólido se suspendió en etanol y se añadió HCl 5 N (1,0 mL) a la mezcla. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 min y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 139 mg de dihidrocloruro de 6-(2,4-difluorofenil)-N,5-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo amarillo pálido con un rendimiento del 30%.

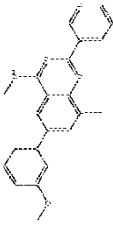
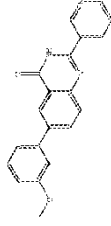
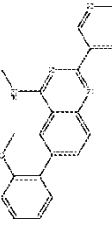
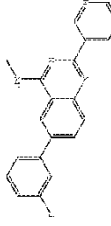
Método AQ5: Dihidrocloruro de 7-(3-fluorofenil)-N,6-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Iviii-d) Una mezcla de 7-cloro-N,6-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (400 mg, 1,40 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (294 g, 2,10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (15,8 mg, 0,070 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (86,7 mg, 0,211 mmol), K_3PO_4 (900 mg, 4,23 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a reflujo durante 2,5 h. Se añadió acetato de etilo (20 mL) a la mezcla enfriada y se formó un precipitado y se filtró. El sólido se recristalizó en DMF y agua para dar el compuesto del título en forma libre. El sólido se suspendió en acetato de etilo (10 mL) y se añadió HCl 4 N en acetato de etilo (1,0 mL). El sólido resultante se sometió a tratamiento con ultrasonidos durante 20 min, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de la sal bis-HCl (0,10 g, 18,7%).

Método AQ6: Dihidrocloruro de 7-(3,4-difluorofenil)-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Iviii-e) A una suspensión de ácido 3,4-difluorofenilborónico (389 mg, 2,46 mmol) y 7-bromo-N,8-dimetil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (395,4 mg, 1,201 mmol) en dioxano/ H_2O (2/1) (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió Na_2CO_3 (633,2mg, 5,97 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (98 mg, 0,120 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y después se formó un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó. El sólido secado se calentó a continuación en una mezcla de metanol/dioxano para dar una disolución clara y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar el Productoo bruto. El Productoo bruto se sometió a ultrasonidos en metanol/ CH_2Cl_2 durante aprox. 15 min y se filtró para dar 305,2 mg de un sólido pardo pálido tal como el compuesto parental. A una suspensión del compuesto parental en metanol se añadió HCl 4N en acetato de etilo (aprox. 4 mL) para dar una disolución transparente. La disolución se concentró y se recristalizó en etanol para dar la sal de HCl. Se recogió la sal y se secó en estufa de secado a 60°C para dar 231,3 mg con un rendimiento del 44% en forma de un sólido amarillo pálido. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 9,37 (d ancho, J = 8,08 Hz, 1H), 8,97 (d ancho, J = 5,24 Hz, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 8,20 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m ancho, 1H), 7,63-7,55 (m ancho, 2H), 7,47 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,32 (m ancho, 1H), 3,20 (d, J = 4,20 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H). No se observó el 1H del 2HCl.

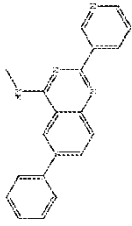
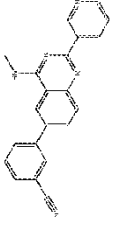
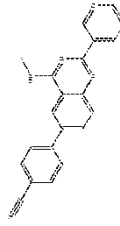
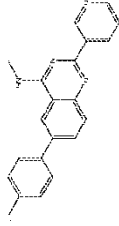
Tabla 24:

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1248		HCl	342.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.50 - 8.89 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.61 (m, 4H), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (brs, 1H), 3.19 (s, 3H).	DMSO	343.1 (M+1)		Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AQ1
1249			372.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	372.9 (M+1)		Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AQ1
1250			356.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 1H), 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H).	DMSO	357.1 (M+1)		Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AQ1
1251			356.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 6.93	DMSO	357.2 (M+1)		Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AQ1

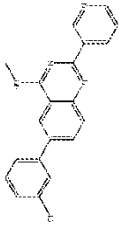
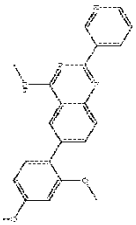
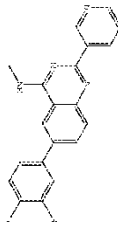
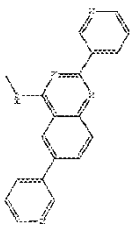
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).						
1252			329.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.23 (m, 3H), 6.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).	DMSO	330 (M+1)	1.76	Método D	100	
1253		HCl	342.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.07 - 8.86 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (d, J = 3.9 Hz, 3H).	DMSO	343 (M+1)	1.47	Método D	100	Método AQ2
1254			330.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.14 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	DMSO	331 (M+1)	1.52	Método D	100	Método AQ2

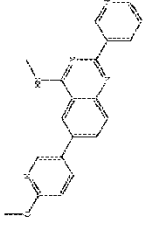
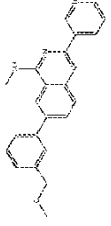
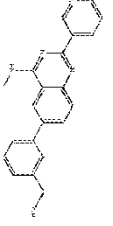
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1255			312.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.88 - 8.47 (m, 4H), 8.25 - 8.05 (m, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 3H), 7.67 - 7.35 (m, 4H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	313 (M+1)	1.48	Método D	100	Método AQ2
1256		HCl	337.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.95 - 8.82 (m, 2H), 8.46 - 8.32 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	338 (M+1)	1.50	Método D	100	Método AQ2
1257			337.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.73 - 8.59 (m, 3H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	338 (M+1)	1.50	Método D	100	Método AQ2
1258			346.8	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.72 - 8.52 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 3H), 7.68 - 7.45 (m, 3H), 3.18 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	347 (M+1)	1.60	1.60 Método D	100	Método AQ2
1259			346.8	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.72	DMSO	347 (M+1)	1.66	Método D	100	Método AQ2

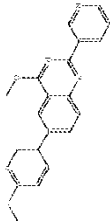
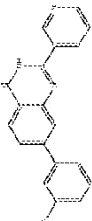
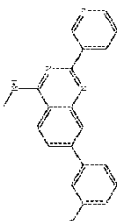
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				-8.54 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 3.19 (d, J = 4.4 Hz, 3H).						
1260			372.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 - 6.60 (m, 2H), 3.80 (ss, 6H), 3.14 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	373 (M+1)	1.49	Método D	100	Método AQ2 AT2
1261			348.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	349 (M+1)	1.61	Método D	100	Método AQ2
1262			313.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.55 (m, 4H), 8.30 - 8.14 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 3.19 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	314 (M+1)	1.70	Método C	96	Método AQ2

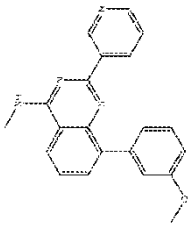
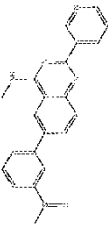
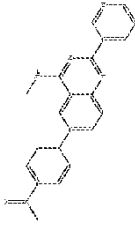
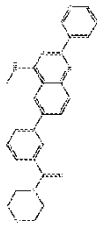
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1263			343.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.16 (ddd, J = 14.4, 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.18 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	344.1 (M+1)	1.94	Método C	95	Método AQ2
1264			356.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 9.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.05 - 8.86 (m, 2H), 8.41 - 8.24 (m, 2H), 8.24 - 8.05 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	357.1 (M+1)	2.13	Método C	100	Método AQ2
1265			342.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	343.1 (M+1)	1.78	Método C	99	Método AQ2
1266			344.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 - 8.59 (m, 3H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.40 - 8.11	DMSO	345.1 (M+1)	2.32	Método C	100	Método AQ2

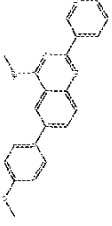
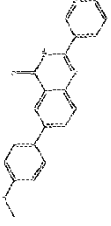
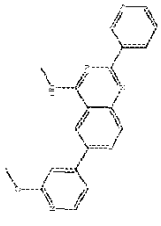
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				(m, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).						
1267			329.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 3H), 7.04 (ddd, J = 7.7, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H).	DMSO	330 (M+1)	1.78	Método C	100	Método AQ2
1268			342.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	343.3 (M+1)	2.09	Método C		Método AQ2
1269			342.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 8.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.25 (m, 5H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	343.3 (M+1)	2.16	Método C	100	Método AQ2

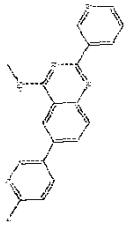
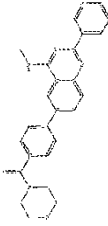
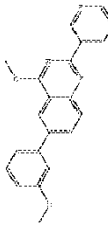
(continúa)

Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
										
1270		2HCl	374.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.12 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 3.31 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H).	DMSO	375.1 (M+1)	1.67	Método C	95	Método AQ2
1271			374.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 - 9.57 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 8.73 - 8.62 (m, 3H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 3H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 3.19 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).	DMSO	375.1 (M+1)	1.64	Método C	95	Método AQ2
1272		2HCl	425.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.5, 4.0 Hz, 2H), 8.37 (dd, J = 26.8, 7.9 Hz, 2H), 8.09 - 7.84 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (bs, 8H), 3.31 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).	DMSO	426.2 (M+1)	1.72	Método C	95	Método AQ2

(continúa)

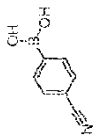
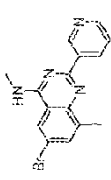
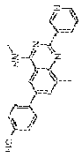
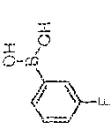
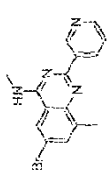
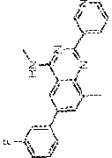
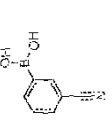
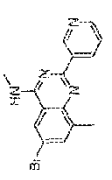
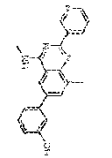
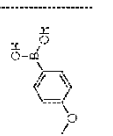
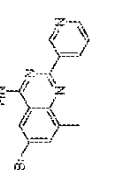
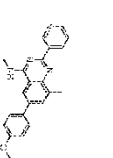
Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				Hz, 3H).						
1273		HCl	342.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H).	DMSO	343.1 (M+1)	2.06	Método C	100	Método AQ2
1274			329.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).	DMSO	330.0 (M+1)	1.75	Método C	100	Método AQ2
1275			343.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.84 - 8.65 (m, 4H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	344.1 (M+1)	1.95	Método C	95	Método AQ2
1276			331.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.44 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H),	DMSO	332.1 (M+1)	1.89	Método C	100	Método AQ2

(continúa)

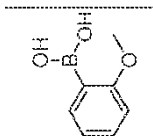
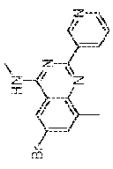
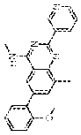
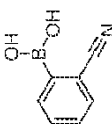
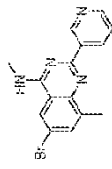
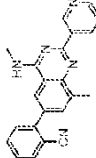
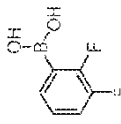
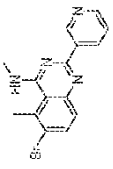
Número	Producto	Sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
				8.18 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).						
1277			425.5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 3H), 3.62 (s, J = 54.7 Hz, 8H), 3.17 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	426.2 (M+1)	1.69	Método C	100	Método AQ2
1278			343.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.74 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.37 - 8.25 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 3H), 7.02 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).	DMSO	344.2 (M+1)	2.47	Método C	100	Método AQ2

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1279				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.4 -	DMSO	>98	AQ3		

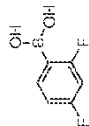
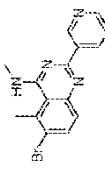
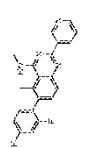
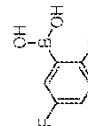
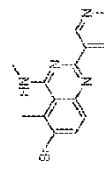
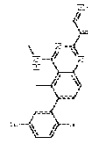
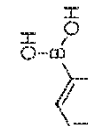
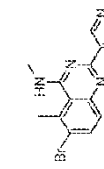
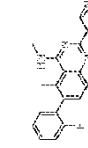
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.33 (m, 1H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 3H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 3.21 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H).					
1280				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 - 9.65 (m, 1H), 9.44 - 9.36 (m, 1H), 9.06 - 8.94 (m, 2H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 3.21 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ3		
1281				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 - 9.65 (m, 1H), 9.43 - 9.36 (m, 1H), 9.04 - 8.91 (m, 2H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 3.22 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ3		
1282				2HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 - 9.65 (m, 1H), 9.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.03 - 8.90 (m, 2H), 8.49 - 8.42 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.88 -	DMSO	>98	AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					7.78 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.21 (d, J= 3.9 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H).					
1283				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 - 9.67 (m, 1H), 9.36 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ3		
1284				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 9.34 - 9.28 (m, 1H), 8.95 (dd, J= 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.38 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, J= 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 3.19 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ3		
1285					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (dd, J= 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.69 (dd, J= 3.7, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.5	DMSO	>98	AQ4		

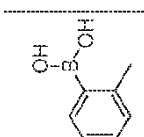
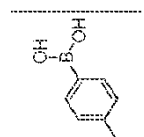
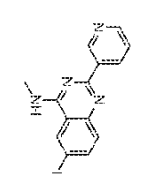
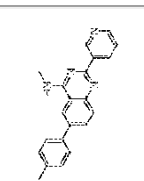
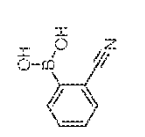
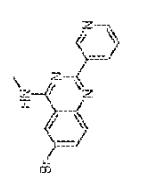
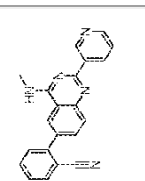
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H).					
1286				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.60 (m, 1H), 9.06 - 8.88 (m, 3H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 3.34 (d, J= 4.6 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1287				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 - 9.57 (m, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1288				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 - 9.58 (m, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 3.32 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1289				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 - 9.60 (m, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 3.35 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1290				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.64 (m, 1H), 9.14 - 8.99 (m, 2H), 8.96 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.50 - 7.34 (m, 4H), 3.35 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1291				HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 2H), 8.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 3.26 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1292				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.27 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H),	DMSO	>98	G2/AQ3		

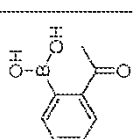
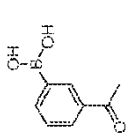
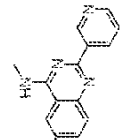
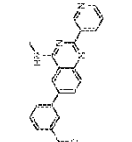
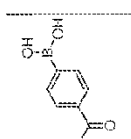
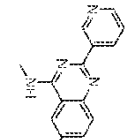
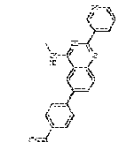
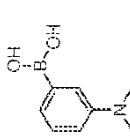
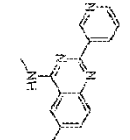
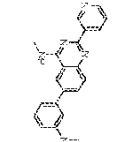
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.04 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 3.29 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H).					
1293				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (d, J = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1294					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.66 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 18.5, 10.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1295				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.88 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.90	DMSO	>98	G2/AQ3		

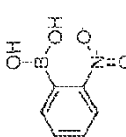
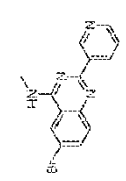
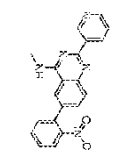
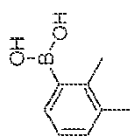
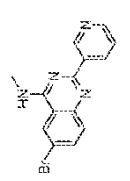
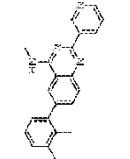
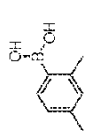
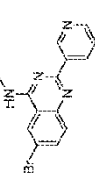
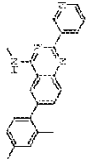
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS	
					(d, J=4.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 - 8.08 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 2H), 3.27 (d, J=4.3 Hz, 3H).						
1296				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (m, 2H), 8.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3			
1297				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 2H), 8.69 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.51 - 8.34 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 3.30 (d, J= 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3			
1298				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 9.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 9.04 - 8.83 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz,	DMSO	>98	G2/AQ3			

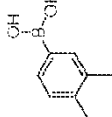
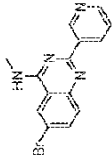
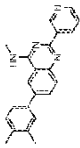
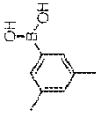
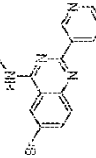
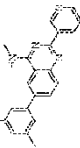
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1H, 8.01 - 7.80 (m, 3H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H).					
1299					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 4H), 7.88 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1300				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 - 7.94 (m, 4H), 7.88 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1301				3 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.49 - 8.38	DMSO	>98	G2/AQ3		

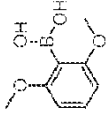
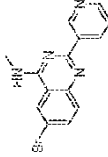
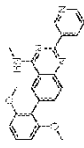
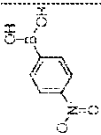
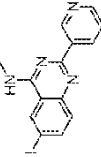
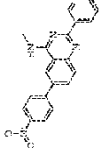
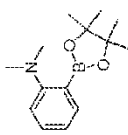
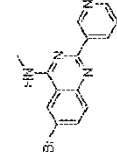
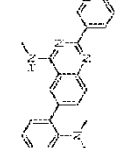
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(m, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 2H), 3.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.23 (s, 6H).					
1302				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 9.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 18.2 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1303				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 9.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, J= 5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 1.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.86 (m, 2H), 7.36 - 7.09 (m, 3H), 3.29 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1304					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J= 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.46	DMSO	>98	G2/AQ3		

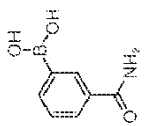
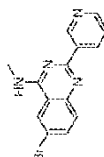
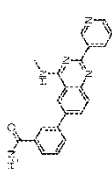
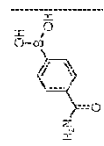
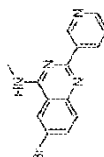
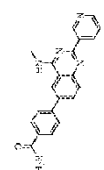
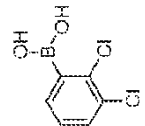
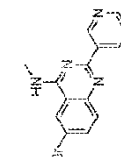
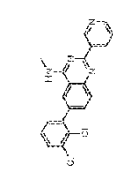
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.02 (m, 3H), 3.33 (s, 6H), 3.15 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.51 (dt, J= 3.6, 1.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).					
1305				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J= 4.0 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1306				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.45 - 10.35 (m, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.34 (d, J= 4.3 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1307				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ	DMSO	>98	G2/AQ3		

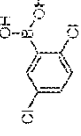
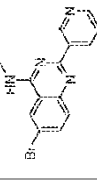
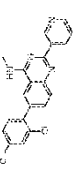
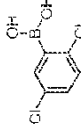
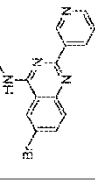
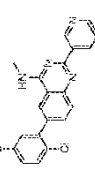
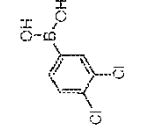
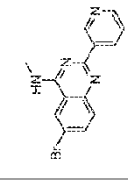
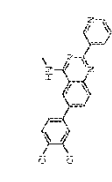
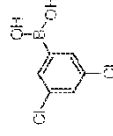
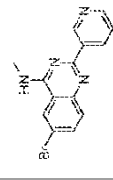
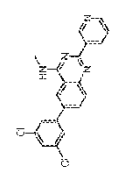
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					10.28 (s, 1H), 9.84 - 9.66 (m, 1H), 9.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.29 (d, J = 4.2 Hz, 3H).					
1308				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.96 - 8.91 (m, 1H), 8.89 - 8.83 (m, 2H), 8.41 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 3.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1309					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (ddd, J = 14.6, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.00 (m, 2H), 3.16 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1310				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.69 (s, 1H),	DMSO	>98	G2/AQ3		

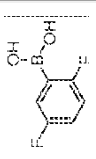
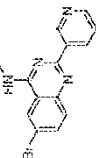
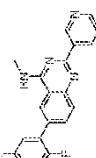
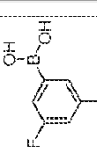
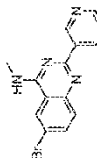
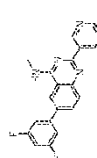
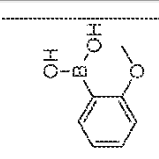
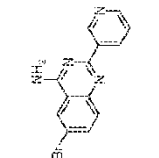
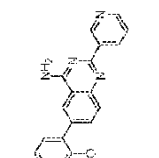
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS	
					9.16 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H).						
1311				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 18.8, 8.1 Hz, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (d, J = 1.8 Hz, 9H).	DMSO	>98	G2/AQ3			
1312				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 - 8.86 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 3.25 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3			
1313				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.95	DMSO	>98	G2/AQ3			

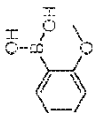
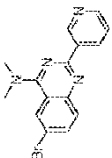
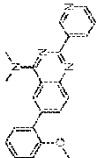
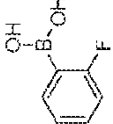
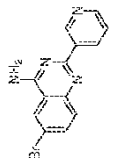
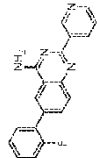
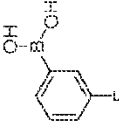
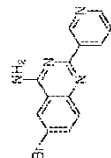
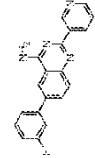
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H).					
1314				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 3.9 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1315				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 9.02 - 8.93 (m, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 - 7.75 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1316				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.01 - 8.82 (m, 2H), 8.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.90 (dd, J =	DMSO	>98	G2/AQ3		

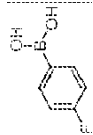
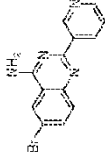
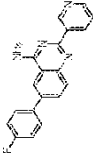
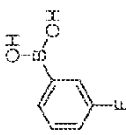
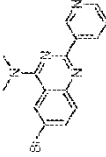
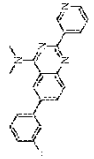
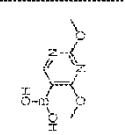
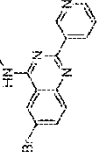
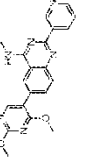
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1317					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.89 - 8.75 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (td, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1318				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 1H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1319					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.78 - 8.60 (m, 2H), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

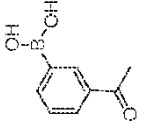
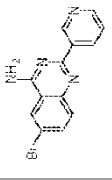
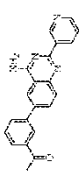
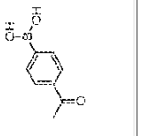
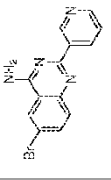
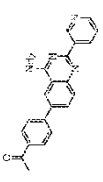
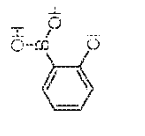
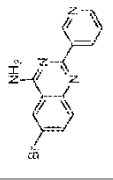
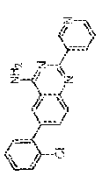
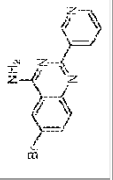
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					1H, 3.81 (s, 3H).					
1320					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1321					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 - 8.66 (m, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.06 (brs, 1H), 7.99 (dt, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1322					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 - 8.62 (m, 3H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (brs, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1323					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 2H), 8.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (brs, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.8 Hz, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1324					¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.65 - 9.57 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 3.49 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1325					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.78 (dt, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 2H), 8.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.9 Hz, 6H), 3.17 (d, J=4.6 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1326					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 - 9.55 (m, 1H), 8.81 - 8.62 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1327					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 3H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.19 - 7.93 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1328					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (brs, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1329					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 - 8.65 (m, 3H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (brs,	DMSO	>98	G2/AQ3		

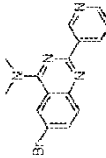
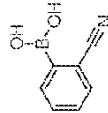
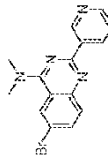
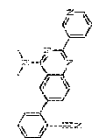
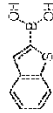
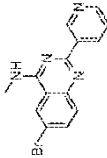
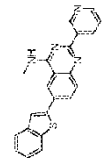
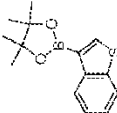
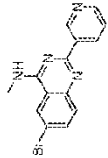
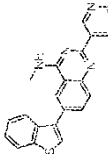
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H).					
1330					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.87 - 8.75 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 - 7.76 (m, 3H), 7.62 - 7.44 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1331					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.01 - 7.87 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 3.51 (s, 6H), 2.63 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1332					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.41 (m, 5H), 3.47 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1333					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.70	DMSO	>98	G2/AQ3		

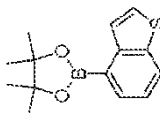
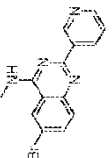
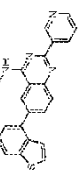
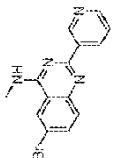
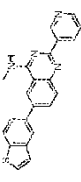
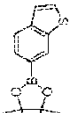
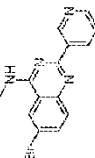
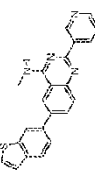
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 3H), 3.51 (s, 6H).					
1334				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.81 - 9.63 (m, 1H), 9.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.07 - 8.89 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.07 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 3.65 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1335					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 - 9.62 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 1H), 8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1336					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.72 - 8.67 (m, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H),	DMSO	>98	G2/AQ3		

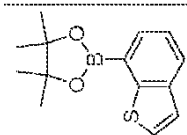
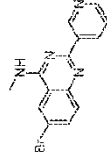
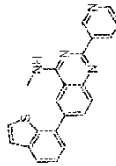
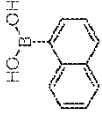
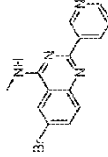
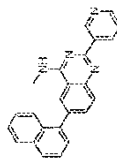
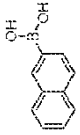
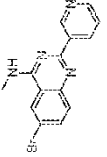
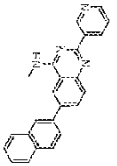
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.39 - 8.29 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 6H).					
1337				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.61 (m, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 3H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1338					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.71 - 8.59 (m, 3H), 8.19 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.54 (dd, J= 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 3.23 - 3.20 (m, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1339					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 - 9.64 (m, 1H), 8.83 - 8.75 (m, 1H), 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 - 8.45 (m, 2H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 4H), 7.58 - 7.40 (m, 3H), 3.18 (d, J= 4.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

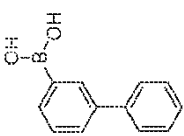
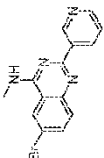
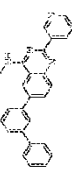
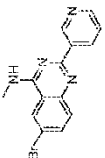
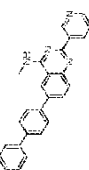
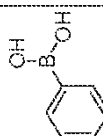
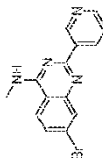
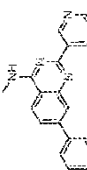
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1340					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.57 - 8.41 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 4H), 3.17 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1341					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 3.21 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1342					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 3.21 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

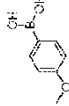
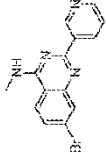
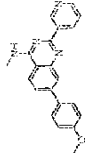
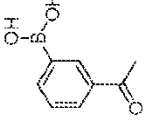
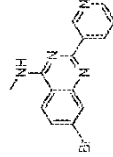
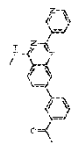
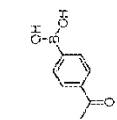
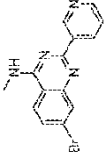
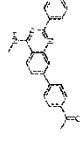
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1343				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.41 (brs, 1H), 9.75 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 9.24 - 9.19 (m, 1H), 9.01 (dd, J= 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.90 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J= 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.86 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 3.29 (d, J= 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1344				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.33 (brs, 1H), 9.78 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 9.23 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.95 (dd, J= 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 4H), 3.27 (d, J= 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1345					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J= 1.4 Hz, 1H), 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.77 - 8.62 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (dd, J= 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.14 - 7.95 (m, 4H), 7.91 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 3.22 (d, J= 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

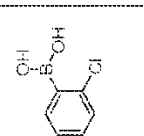
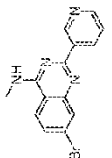
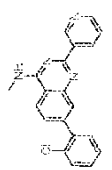
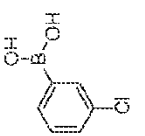
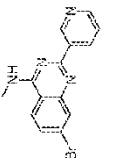
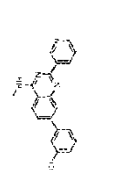
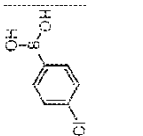
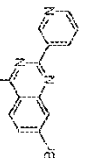
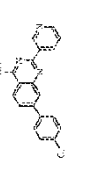
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1346					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 4H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1347					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 - 9.65 (m, 1H), 8.79 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1348					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

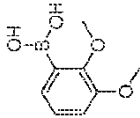
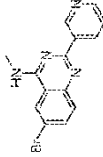
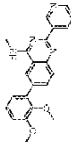
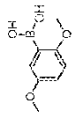
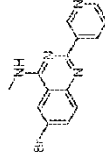
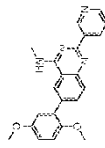
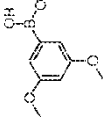
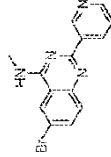
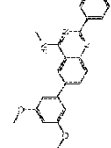
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1349				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.23 (brs, 1H), 9.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 3H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1350				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.48 (brs, 1H), 9.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.07 - 8.97 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1351				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.47 (brs, 1H), 9.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.03 - 8.94 (m, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 8.02 - 7.77 (m, 3H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1352				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.44 (brs, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.99 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J=9.6 Hz, 3H), 3.32 (d, J=4.0 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1353				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.48 (brs, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.29 - 9.23 (m, 1H), 9.05 - 8.97 (m, 1H), 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1354				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.35 (brs, 1H), 9.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.21 - 9.11 (m, 1H), 8.98 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 3H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 3.30 (d, J=4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1355				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ	DMSO	>98	G2/AQ3		

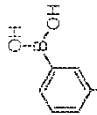
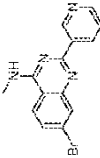
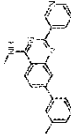
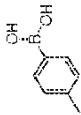
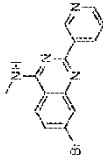
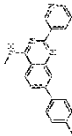
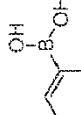
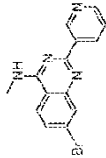
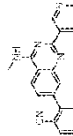
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					10.51 (brs, 1H), 9.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.5 Hz, 3H).					
1356				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1357				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.21 (brs, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.31 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

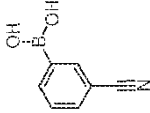
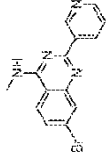
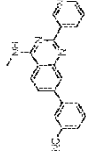
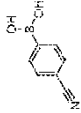
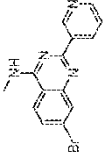
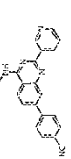
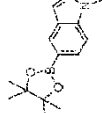
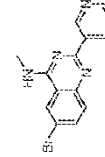
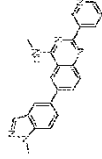
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1358				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.43 (brs, 1H), 9.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 3.32 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1359				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 3H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 3.30 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1360				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.41 (brs, 1H), 9.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

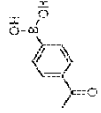
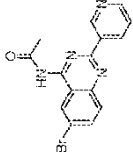
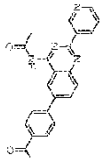
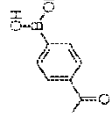
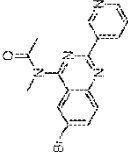
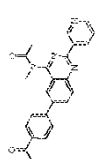
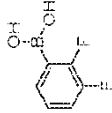
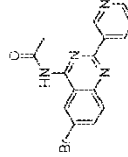
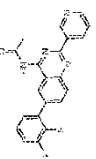
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1361				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.17 - 9.08 (m, 1H), 8.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1362				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.37 (brs, 1H), 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1363				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.82 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.14 - 9.02 (m, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 3H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

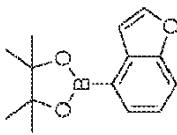
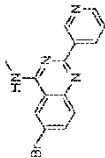
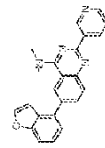
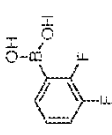
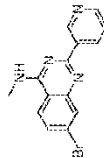
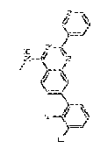
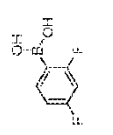
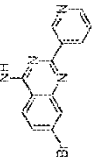
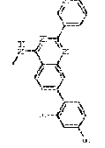
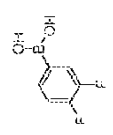
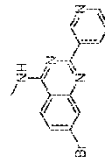
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1364				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.83 (brs, 1H), 9.68-9.63 (m, 1H), 9.12 - 9.02 (m, 1H), 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.56 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J=4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1365				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.27 (brs, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.23 - 9.10 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 - 8.55 (m, 2H), 8.18 - 7.86 (m, 6H), 3.34 - 3.27 (m, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1366					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.53 (m, 2H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

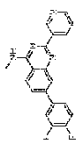
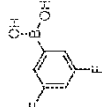
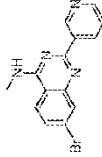
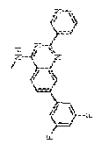
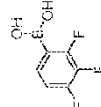
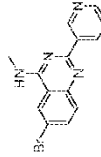
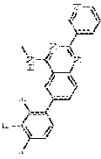
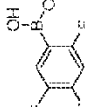
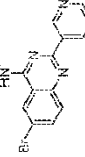
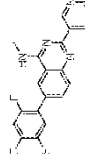
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1367					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 2H), 8.39 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 5H), 7.60 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1368				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.97 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1369				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1370				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.17 (brs, 1H), 9.68 (d, J =	DMSO	>98	G2/AQ3		

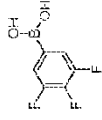
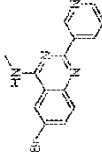
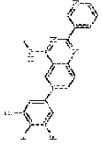
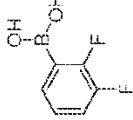
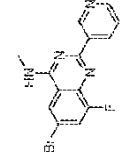
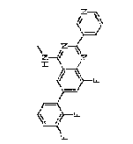
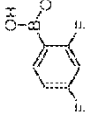
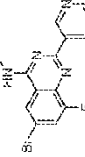
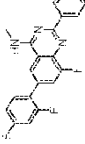
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.4 Hz, 3H).					
1371				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.28 (brs, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 - 7.83 (m, 2H), 7.68 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 3.31 (d, J = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1372				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 - 9.45 (m, 2H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 3H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 3.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1373				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (brs, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.22 - 9.07 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H),	DMSO	>98	G2/AQ3		

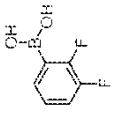
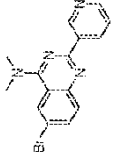
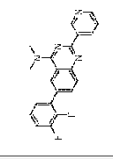
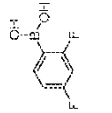
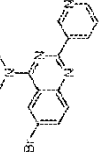
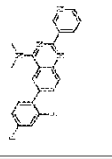
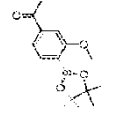
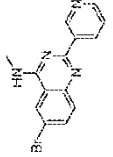
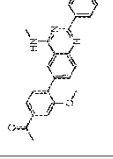
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
						8.55 (s, 1H), 8.06 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.55 (m, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 3H).				
1374				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 9.34 (brs, 1H), 9.06 - 8.92 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 - 8.37 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1375				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 9.38 (brs, 1H), 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.84 (dd, J= 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.76 (dd, J= 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.38 (m, 2H), 3.26 (d, J= 3.7 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1376				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.88 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.18 - 8.99 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 - 8.03 (m, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.57 (m, 1H), 3.28 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

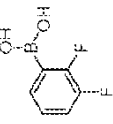
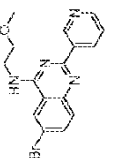
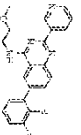
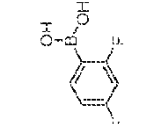
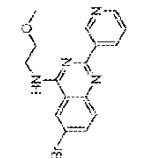
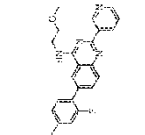
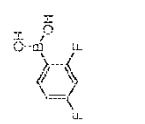
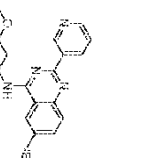
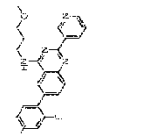
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1377				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.92 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.76 (m, 3H), 3.31 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1378				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.56 - 9.34 (m, 1H), 9.26 - 9.10 (m, 1H), 9.05 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 3.19 (d, J=4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1379				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.59 (m, 1H), 9.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.22 - 9.10 (m, 1H), 9.03 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.78 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (td, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1380				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 9.25 -	DMSO	>98	G2/AQ3		

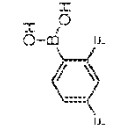
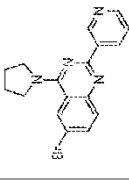
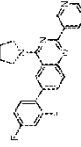
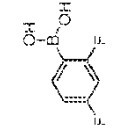
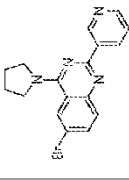
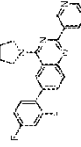
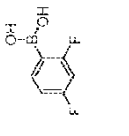
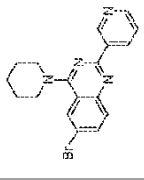
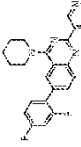
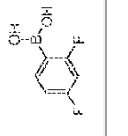
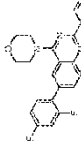
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.14 (m, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.29 (m, 1H), 3.69 (s, 6H).					
1381				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.46 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1382				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.25 (brs, 1H), 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.29 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1383				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.18 (brs, 1H), 9.68 (d, J =	DMSO	>98	G2/AQ3		

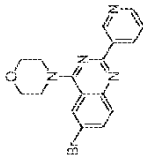
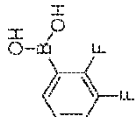
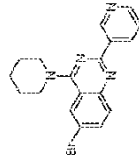
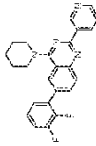
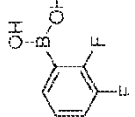
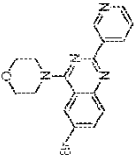
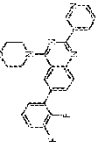
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					1.8 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H).					
1384				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.18 (brs, 1H), 9.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 11.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 3H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.32 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1385				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.33 (brs, 1H), 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J =	DMSO	>98	G2/AQ3		

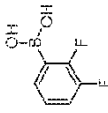
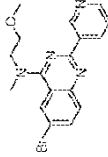
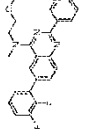
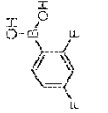
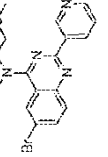
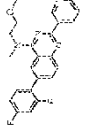
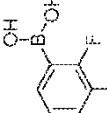
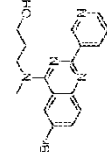
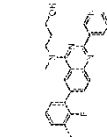
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					11.5, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.48 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 2H).					
1386				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 2.08 (s, 4H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1387				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 11.6, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.16 (brs, 4H), 1.80 (brs, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1388				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.19	DMSO	>98	G2/AQ3		

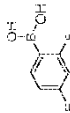
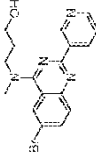
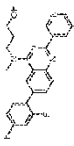
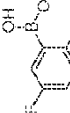
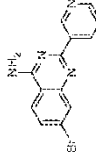
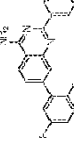
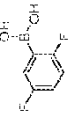
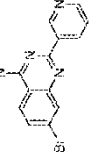
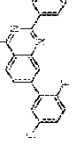
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(m, 2H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 11.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 3.90 - 3.80 (m, 4H).					
1389				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 - 8.13 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 14.7, 9.9, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (brs, 4H), 1.80 (brs, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1390				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.29 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 3.85 (d, J = 4.7 Hz, 4H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1391				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, J	DMSO	>98	G2/AQ3		

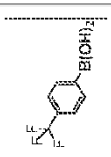
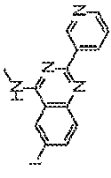
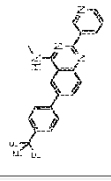
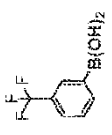
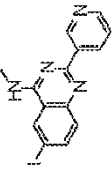
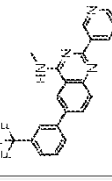
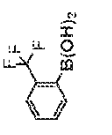
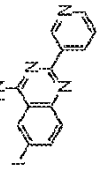
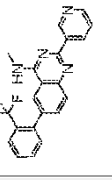
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 1H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H)					
1392				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1393				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.24 - 9.06 (m, 1H), 8.99 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.25 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

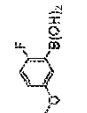
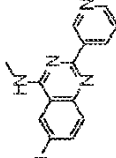
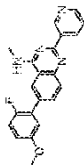
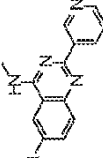
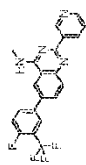
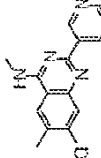
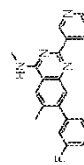
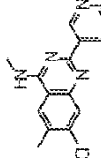
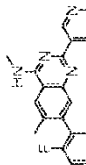
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1394				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 11.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1395				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.97 - 9.66 (m, 2H), 9.66 - 9.58 (m, 1H), 9.17 - 9.05 (m, 1H), 8.99 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 9.1, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 2H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1396				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.00 - 7.82 (m, 2H), 7.69 - 7.38 (m, 3H), 3.69 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS	
1397				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.34 (t, J = 17.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	AQ4			
1398				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.99 - 8.90 (m, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 3H), 7.94 - 7.76 (m, 3H), 3.32 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	AQ4			
1399				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.10 - 9.00 (m, 1H), 8.96 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 3.29 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	DMSO	>98	AQ4			
1400				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.04 - 8.85 (m, 2H),	DMSO	>98	AQ4			

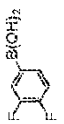
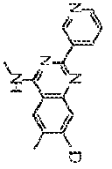
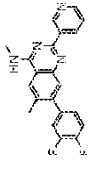
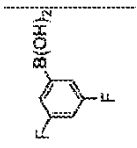
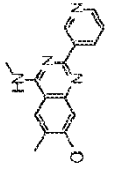
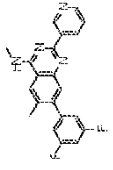
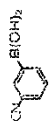
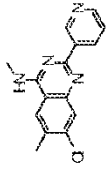
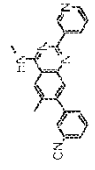
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.63 (s, 1H), 8.12 (q, J= 8.7 Hz, 2H), 7.83 (dd, J= 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).					
1401				HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.20 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 3.32 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1402				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.15 - 9.05 (m, 1H), 8.97 (dd, J= 5.1, 1.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1403				2 HQ	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.59 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 9.00 - 8.89 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 3.30 (d, J= 4.6	DMSO	>98	AQ5		

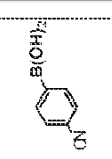
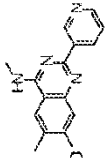
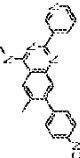
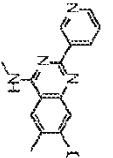
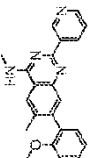
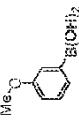
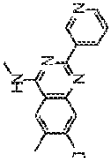
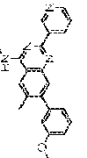
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					Hz, 3H), 2.32 (s, 3H).					
1404				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.68 - 9.61 (m, 1H), 9.05 - 8.98 (m, 1H), 8.94 (dd, J=5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 3.31 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1405				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.69 - 9.61 (m, 1H), 9.11 - 9.02 (m, 1H), 8.95 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 3.31 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1406				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.63 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1H), 9.09 - 9.00 (m, 1H), 8.95 (dd, J=5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J=7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 3H), 3.30 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		

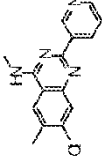
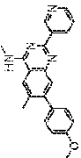
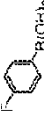
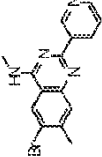
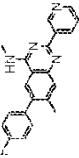
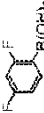
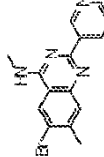
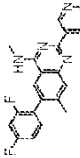
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1407				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.95 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.64 (ddt, J = 16.8, 14.3, 5.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 3.30 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1408				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.03 - 8.97 (m, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1409				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.10 - 9.03 (m, 1H), 8.96 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 3H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		

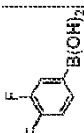
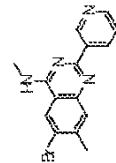
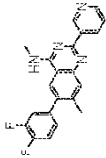
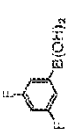
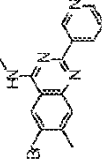
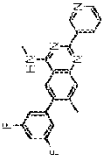
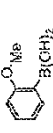
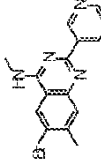
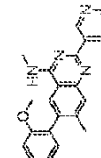
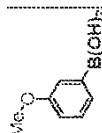
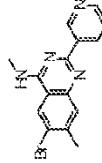
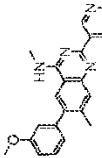
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1410				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.14 - 9.07 (m, 1H), 8.97 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.91 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1411				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 - 9.85 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.94 - 8.85 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).	DMSO	>98%	AQ5		
1412				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.69 - 9.61 (m, 1H), 9.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 3.81 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).	DMSO	>98%	AQ5		

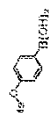
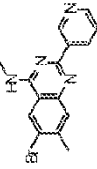
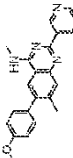
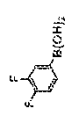
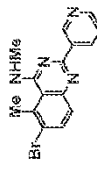
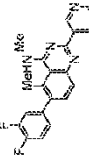
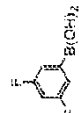
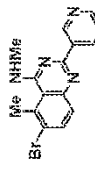
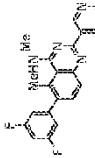
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1413				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.00 - 8.88 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H).	DMSO	>98%	AQ5		
1414				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.05 - 8.91 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1415				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.10 - 8.99 (m, 1H), 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1416				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 - 9.69 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.94 (m, J = 5.0 Hz, 2H),	DMSO	>98	AQ5		

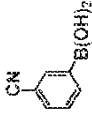
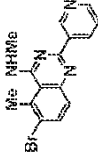
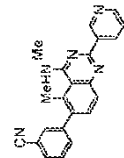
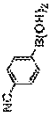
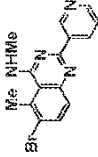
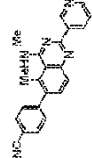
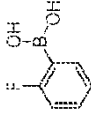
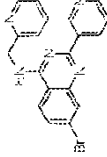
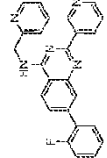
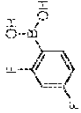
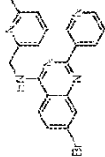
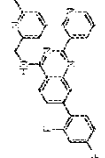
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 3.26 (d, J= 4.5 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H).					
1417				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.08 - 8.89 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 3.27 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1418				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1419				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 8.98 (dd, J= 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (dd, J= 8.0, 5.1 Hz, 1H),	DMSO	>98	AQ5		

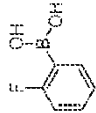
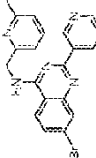
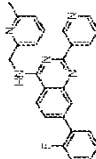
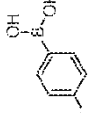
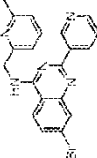
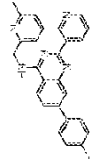
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).					
1420				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 - 9.71 (m, 1H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 - 8.83 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5		
1421				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.63 (m, 1H), 9.10 - 8.93 (m, 3H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 3.35 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1422				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1423				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ	DMSO	>98	AQ4		

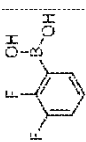
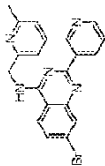
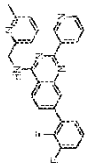
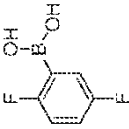
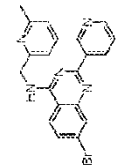
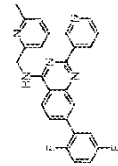
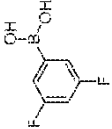
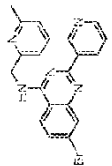
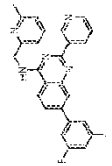
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 - 8.75 (m, 3H), 8.08 - 7.99 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 3.34 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).					
1424				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.99 - 8.63 (m, 3H), 8.07 - 7.98 (m, 3H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 3.33 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ4		
1425				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 5.36 (s, 2H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1426				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.32 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H).	DMSO	>98	Método AQ3		

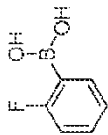
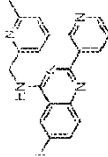
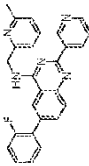
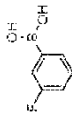
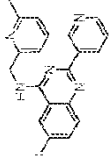
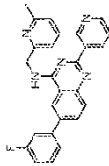
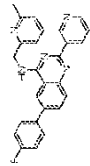
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J= 13.5, 4.8 Hz, 2H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 5.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H).					
1427				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.64 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J= 18.0 Hz, 2H), 8.04 - 7.84 (m, 3H), 7.74 (dd, J= 7.8, 6.0 Hz, 2H), 7.62 - 7.33 (m, 3H), 5.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1428				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41-8.22 (m, 2H), 8.09 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 4H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1429				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ	DMSO	>98	Método AQ3		

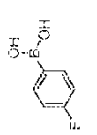
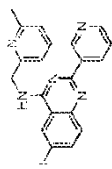
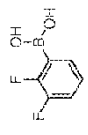
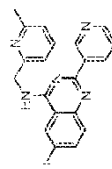
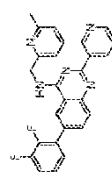
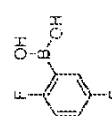
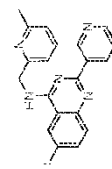
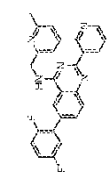
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					10.21 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 28.0, 20.1 Hz, 2H), 8.04 - 7.80 (m, 3H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 5.33 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).					
1430				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 5.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1431				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.65 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.82 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1432				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 5.35 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1433				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1434				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 2H), 8.36	DMSO	>98	Método AQ3		

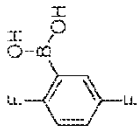
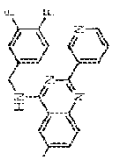
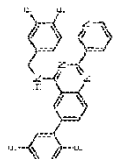
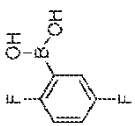
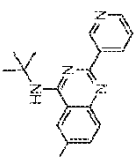
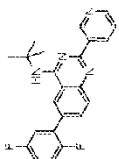
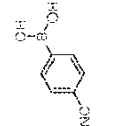
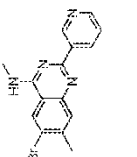
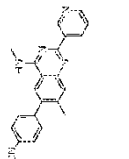
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					- 8.25 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).					
1435				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1436				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (ddd, J = 12.2, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		

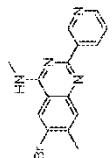
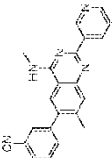
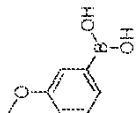
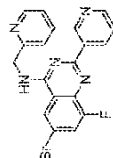
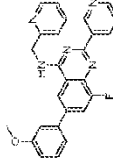
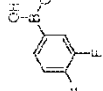
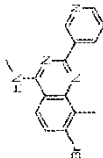
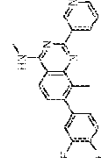
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1437				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 15.5, 8.4, 6.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 5.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1438				4 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 2H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.81 (m, 3H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1439				3 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.87 - 7.68 (m,	DMSO	>98	Método AQ3		

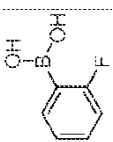
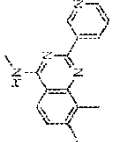
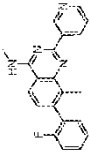
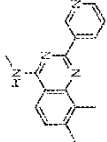
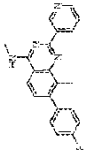
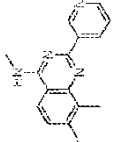
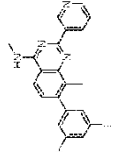
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2H), 7.50 (ddd, J = 11.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H).					
1440				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.28 (m, 4H), 5.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1441				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 - 8.94 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.2, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 1.69 (s, 9H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1442				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 - 8.87 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 3.26 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		

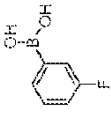
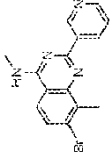
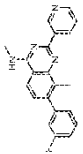
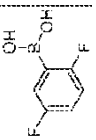
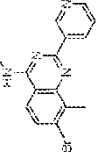
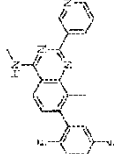
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1443				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.99 (dd, J = 27.3, 6.4 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.10 - 7.93 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 7.7, 6.0 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3		
1444				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 - 9.69 (m, 1H), 9.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 8.81 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.19 (t, J = 17.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	>98	Método AQ3, F, G2 (reflujo)		
1445				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (s, 1H), 9.37 (brd, J = 8.08 Hz, 1H), 8.97 (brd, J = 5.24 Hz, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.10-8.07 (brm, 1H), 7.63-7.55 (brm, 2H), 7.47 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.32 (brm, 1H), 3.20 (d, J = 4.20 Hz, 3H).	DMSO	>98	AQ6		

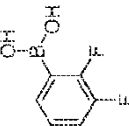
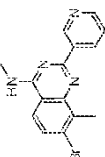
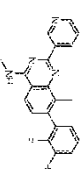
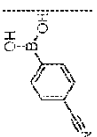
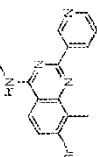
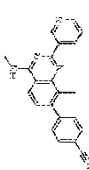
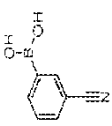
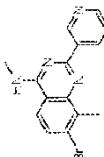
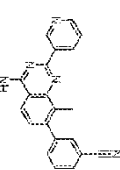
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					2.65 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.					
1446				3 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.39 (brd, J = 8.16 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.44, 1.20 Hz, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.12-8.08 (brm, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 3.21 (d, J = 4.32 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H). The 1H of 3HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1447				3 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.72 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.26 (brd, J = 8.48 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 5.28, 1.40 Hz, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.18 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.00-7.96 (brm, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 3.20 (d, J = 4.40 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H). The 1H of 3HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1448				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (d, J = 1.44 Hz, 1H), 9.36 (brd, J = 7.88 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.21 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.07 (brm, 1H), 7.48	DMSO	>98	AQ6		

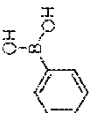
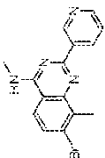
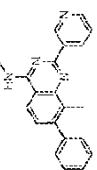
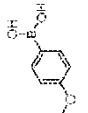
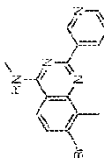
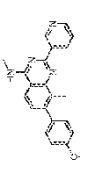
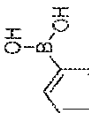
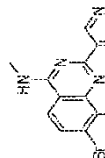
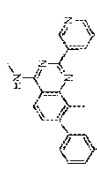
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.					
1449				3 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.32(brd, J = 7.56 Hz, 1H), 8.94 (brd, J = 5.48 Hz, 1H), 8.74 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.35-7.27 (m, 3H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H). The 1H of 3HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1450				2 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 9.74 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.37 (brd, J = 8.16 Hz, 1H), 8.97 (brdd, J = 5.44, 1.24 Hz, 1H), 8.79 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.10-8.06 (brm, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 3.21 (d, J = 4.36 Hz, 3H), 2.56 (brs, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1451				3 HCl	1H NMR (DMSO-d6) ppm 9.74 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.97 (dd,	DMSO	>98	AQ6		

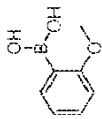
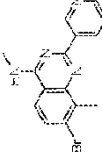
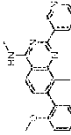
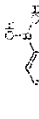
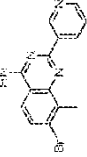
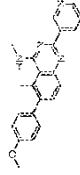
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					J = 5.54, 1.16 Hz, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.23 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.21 (d, J = 4.36 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H) . The 1H of 3HCl was not observed.					
1452				3 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 9.26 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 8.91 (brdd, J = 5.28, 1.36 Hz, 1H), 8.71 (brs, 1H), 8.21 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.69 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.52Hz, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H). The 1H of 3HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1453				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d6) ppm 9.73 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 9.33 (brd, J = 7.64 Hz, 1H), 8.95 (brd, J = 5.28 Hz, 1H), 8.76 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.05 (brm, J = 7.64, 5.28 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.84- 7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.84, 7.76 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (s,	DMSO	>98	AQ6		

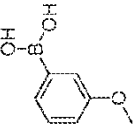
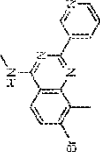
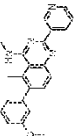
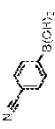
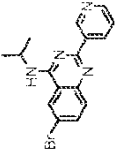
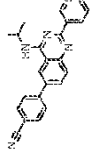
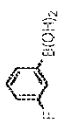
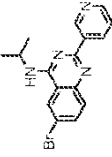
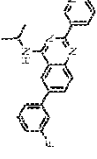
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.72 (s, 1H), 9.33 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.06 (brm, 1H), 7.45 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.20 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1454				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.72 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 9.42 (brd, J = 8.00 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 8.83 (bsr, 1H), 8.22 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 8.13 (brm, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 3.21 (brd, J = 4.16 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1455				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.72 (s, 1H), 9.33 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.06 (brm, 1H), 7.45 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.20 (d, J = 4.20 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1456				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.72 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.48, 1.24 Hz, 1H), 8.79 (brs, 1H), 8.20 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.48-7.42	DMSO	>98	AQ6		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(m, 2H), 7.04-6.97 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (d, J = 4.28 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.					
1457				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.71 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.52, 1.16 Hz, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.17 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (d, J = 4.12 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H). The 1H of 2HCl was not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1458				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.57 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.88, 1.56 Hz, 1H), 8.87 (brd, J = 6.52 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (d, J = 4.56 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H). The 1H of 2HCl and NH- were not observed.	DMSO	>98	AQ6		
1459				2 HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 9.59	DMSO	>98	AQ6		

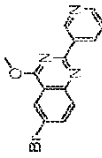
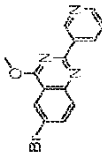
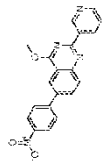
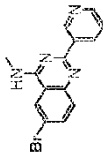
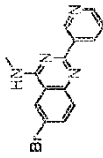
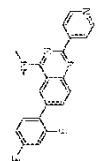
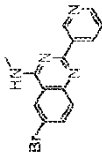
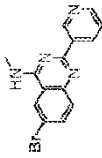
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(s, 1H), 8.94 (dd, J = 4.92, 1.48 Hz, 1H), 8.89 (br, 1H), 7.98 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.46 (t, J = 7.96 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (d, J = 4.56 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H). The 1H of 2HCl and NH- were not observed.					
1460					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 8.84 - 8.57 (m, 3H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 4H), 7.85 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 4.85 - 4.58 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	DMSO	100	AQ1	366 (M+1)	Método A (Añadir Fórmico)
1461				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.95 (s, 3H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 7.73 (m, 3H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 4.99 - 4.81 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	DMSO	100	AQ1	359 (M+1)	Método A (Añadir Fórmico)
1462					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.75 - 8.47 (m, 3H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H),	DMSO	100	AQ1	349 (M+1)	Método A (Añadir Fórmico)

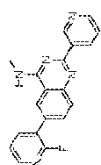
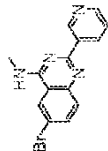
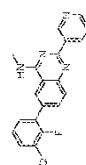
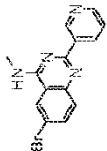
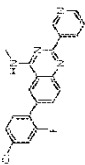
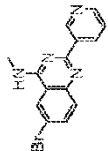
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					7.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1463					1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	344.0 (M+1)	Método C
1464					1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.15 - 7.94 (m, 5H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	338.9 (M+1)	Método C
1465				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (s, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.6	DMSO	99	Método AQ2	359.0 (M+1)	Método C

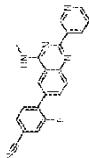
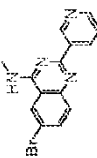
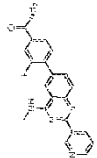
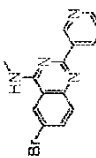
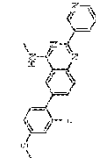
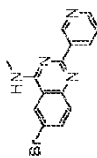
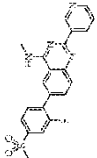
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					H _z , 1H), 8.43 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H).					
1466				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.12 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 3H), 7.88 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	359.0 (M+1)	Método C
1467				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 9.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.75 (dd, J = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 11.7, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 4.2 Hz, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	349.6 (M+1)	Método C
1468				3 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz,	DMSO	99	Método AQ2	332.4 (M+1)	Método C

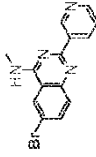
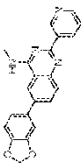
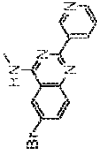
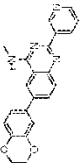
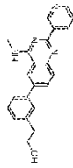
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					1H), 8.76 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.41 - 8.05 (m, 4H), 7.89 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.1, 4.9, 1.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1469				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.89 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (td, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2	365.3 (M+1)	Método C
1470				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	94	Método AQ2	365.3 (M+1)	Método C
1471				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 2H),	DMSO	96	Método AQ2	356.4 (M+1)	Método C

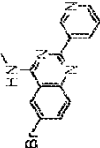
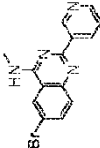
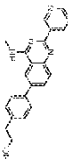
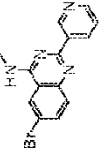
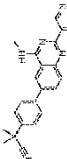
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.09 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.27 (d, J = 4.4 Hz, 3H).					
1472				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 3H), 7.93 - 7.76 (m, 4H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2	374.4 (M+1)	Método C
1473				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 1H), 8.13 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.56 (s, J = 5.2 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2	377.5 (M+1)	Método C
1474				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 2H), 8.04 - 7.85 (m, 5H),	DMSO	96	Método AQ2	409.5 (M+1)	Método C

(continúa)

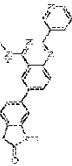
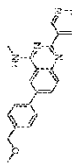
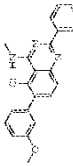
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					3.35 (s, 3H), 3.27 (d, J = 4.1 Hz, 3H).					
1475				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	357.5 (M+1)	Método C
1476				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.9, 5.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	99	Método AQ2	371.5 (M+1)	Método C
1477				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.8 Hz,	DMSO	99	Método AQ2	357.5 (M+1)	Método C

(continúa)

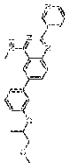
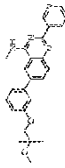
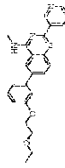
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1H, 8.93 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H).					
1478				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.0, 0.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	DMSO	99	Método AQ2	357.5 (M+1)	Método C
1479				2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96 - 8.88 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.74 (s, 6H).	DMSO	99	Método AQ2	380.5 (M+1)	Método C

508

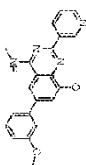
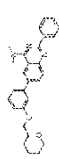
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					- 7.68 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1483				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.99 - 8.88 (m, 2H), 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.29 (d, J = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	99	Método AQ1, except that dioxane water was replaced with DME/water /EtOH in the microwave at 120°C for 10 min	368.5 (M+1)	Método C
1484				2 HCl	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 2H), 8.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 6H).	DMSO	99	Método AQ1, except that dioxane water was replaced with DME/water /EtOH in the microwave at 120°C for 10 min	357.5 (M+1)	Método C
1485					1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (s, 1H), 8.76 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.0	DMSO	95	Método G1,AQ1	377.0 379.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

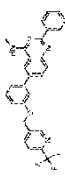
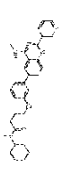
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 3.82 (s, 3H),					
1486				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	401.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1487				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.55 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.89 (dt, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).	MeOD	95	Método G1,AQ1	415.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1488				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.99 - 8.87 (m, 2H), 8.39 (d, J	DMSO	95	Método G1,AQ1	400.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

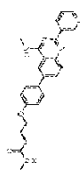
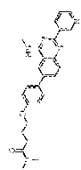
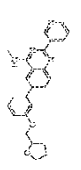
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					= 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.32 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).					
1489					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.68 (s, 1H), 8.81 - 8.78 (m, 2H), 8.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	377.1, 379.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1490				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.50 (brs, 1H), 9.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.06 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.86 - 1.83 (m, 1H), 1.69 (d, J	DMSO	95	Método G1,AQ1	427.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

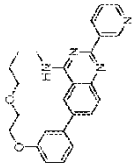
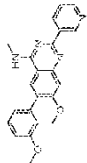
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					= 12.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.51 (m, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 1H).					
1492				3HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.80 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.30 (d, J = 2.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	488.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1493				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.51 (m, 1H), 1.28 - 1.02 (m, 5H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	496.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

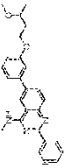
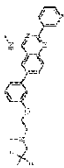
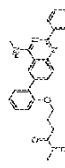
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1494				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.58 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	428.1, 429.1, (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1495				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.63 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 1.98 - 1.94 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	442.1, 443.1, (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1496				2HCl	¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.26 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.21	DMSO	95	Método G1,AQ1	413.1, 414.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

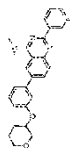
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(dt, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (qd, J = 10.1, 5.2 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H).					
1497				2HCl	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.56 - 1.54 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	DMSO-d ₆	95	Método G1,AQ1	415.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1498				2HCl	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	373.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

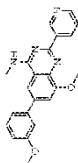
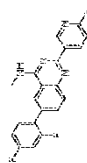
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1499				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.06 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.17 - 4.15 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	415.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1500				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.80 (s, 1H), 9.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 2H), 4.42 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).	CD ₃ OD	95	Método G1,AQ1	468.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1501				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.45 (brs, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H),	DMSO	95	Método G1,AQ1	428.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

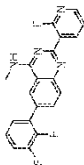
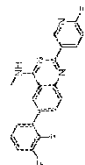
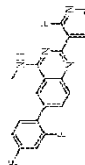
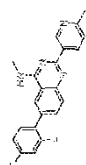
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1502					7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.4Hz, 3H), 2.54(d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H).					
					1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.65 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 3H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.21 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	413.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1503				2HCl	1H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.77 (s, 1H), 9.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J =	CD ₃ OD	95	Método G1,AQ1	496.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

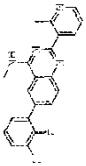
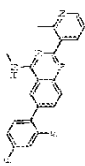
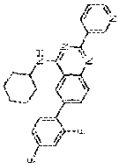
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 - -1.89 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 1.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 3H).					
1504					1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.63 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, J= 4.0 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	372.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1505					1H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.28 (s, 1H), 8.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 3.16 (d, J= 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	367.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1506					1H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.77 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 -	DMSO	95	Método G1,AQ1	366.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

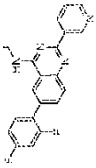
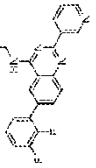
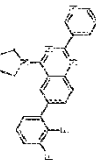
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.31 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 3.12 (d, J= 3.0 Hz, 3H).					
1507					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (dt, J= 8.4,2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 2H), 7.60 - 7.26 (m, 4H), 3.16 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	367.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1508				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.51 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 3.3 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	367.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1509				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.98 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 18.0, 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (td, J= 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.55 -	DMSO	95	Método G1,AQ1	363.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

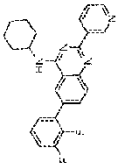
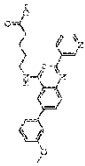
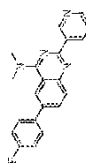
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					7.45 (m, 1H), 7.33 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H).					
1510				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.17 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 7.9, 6.7 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.94 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	363.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1511				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.24 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (td, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.93 (s, 3H).	DNLSO	95	Método G1,AQ1	362.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1512				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.57 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 4.44 (brs, 1H), 2.17 (t, J	DMSO	95	Método G1,AQ1	417.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HO ₃)

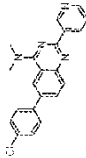
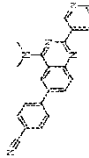
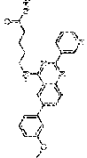
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					= 7.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 4H), 1.32 - 1.28 (m, 1H).					
1513				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.55 (s, 1H), 8.94 - 8.89 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	363.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1514				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.71 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	363.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1515				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 4.26 (brs, 4H), 2.14 (brs, 4H).	DMSO-d ₆	95	Método G1,AQ1	389.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

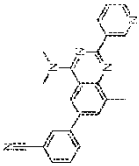
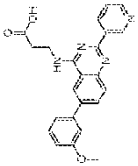
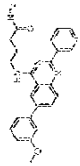
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1516				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.60 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 4H), 1.18 - 1.10 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	417.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1517					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.04 (brs, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.38 (brs, 1H), 8.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	428.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1518					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.74 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.58 -	DMSO	95	Método G1,AQ1	345.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

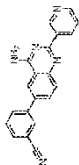
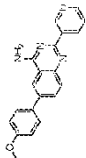
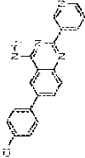
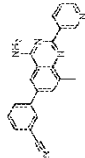
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1519					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 3H), 3.48 (s, 6H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	361.1 363.1	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1520					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.74 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 5H), 7.54 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 6H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	352.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1521					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87 (s, 5H), 2.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	428.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

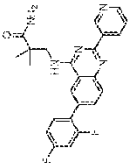
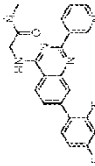
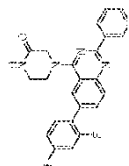
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1522				2 HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.24 - 8.10 (m, 3H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 6H), 2.78 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	366.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1523					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.88 - 8.32 (m, 4H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.01 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 5H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	400.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1524					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.63 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 3H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	414.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1525					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-	DMSO	95	Método G1,AQ1	324.1	Método B

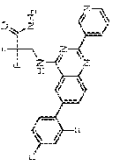
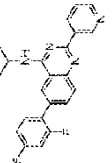
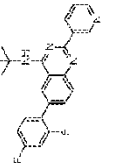
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					d ₆): δ 9.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 4H), 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H).				(M+1) (NH ₄ HCO ₃)	
1526					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 - 7.91 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.54 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	329.1 (M+1) Método B (NH ₄ HCO ₃)	
1527					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.58 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	333.1, 335.0 (M+1) Método B (NH ₄ HCO ₃)	
1528				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.59 (s, 1H), 9.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	338.1 (M+1) Método B (NH ₄ HCO ₃)	

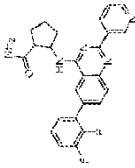
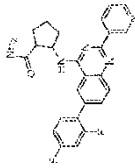
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					2.77 (s, 3H).					
1529				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.78 (s, 1H), 9.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.98 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	434.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1530				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.58 (s, 1H), 9.04 - 8.89 (m, 2H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.51 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	420.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1531					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 15.5, 8.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41	DMSO	95	Método G1,AQ1	418.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

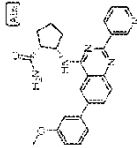
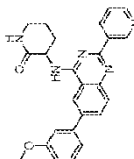
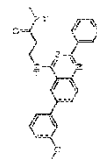
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(m, 1H), 7.29 (td, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.48 (s, 2H).					
1532					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 13.4 Hz, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	442.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1533				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.63 (s, 1H), 8.95 - 9.03 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.14 - 8.24 (m, 2H), 7.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 1.39 (d, J = 1.2 Hz, 6H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	377.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1534				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.69 - 8.74 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 1.66 (s,	DMSO	95	Método G1,AQ1	391.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

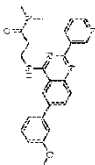
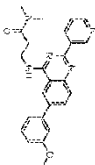
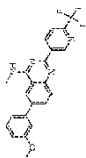
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9H).					
1535				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.22 - 1.92 (m, 5H), 1.68 - 1.57 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	446.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1536				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.81 (s, 2H), 9.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 3.21 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.23 - 1.87 (m, 5H), 1.68 - 1.57 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	446.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1537					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-	DMSO	95	Método G1,AQ1		Método B

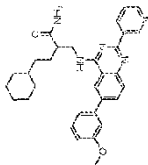
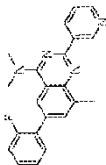
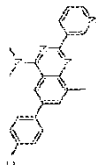
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 2.22 - 1.88 (m, 5H), 1.70 - 1.56 (m, 1H).				(NH ₄ HCO ₃)	
1538					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.60 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.96 (s, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	426.1, 427.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1539				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J	DMSO	95	Método G1,AQ1	414.0, 415.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

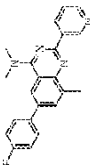
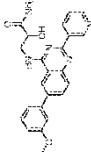
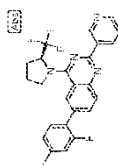
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					= 7.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 4.4 Hz, 3H).					
1540				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.01 - 8.92 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 12.4, 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	428.1, 429.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1541				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.02 (brs, 1H), 9.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 3H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	411.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1542				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.22 (brs, 1H), 9.64 (s,	DMSO	95	Método G1,AQ1	510.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

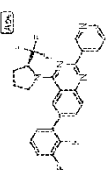
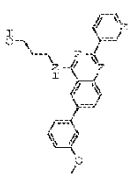
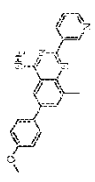
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H, 9.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 7H), 1.24 - 1.07 (m, 6H), 0.89 - 0.81 (m, 2H).					
1543					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.80 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 3.45 (s, 6H), 2.76 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	359.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1544					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.82 - 8.79 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 3H), 3.48 (s, 6H), 2.77 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	375.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1545					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (s, 1H), 9.01 (d, J =	DMSO	95	Método G1,AQ1	359.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

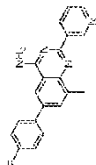
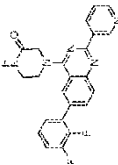
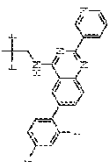
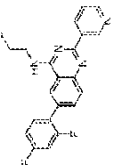
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.78 (s, 3H).					
1546					¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.51 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 11.2, 4.8 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).	CD ₃ OD	95	Método G1,AQ1	416.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1547				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.74 (s, 1H), 9.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 8.16 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 3H), 2.09 - 2.07 (m, 1H).	CD ₃ OD	95	Método G1,AQ1	457.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

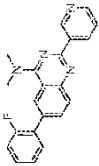
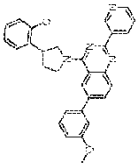
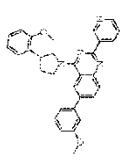
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1548				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.85 (s, 1H), 9.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 3H), 7.51 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.53 - 4.51 (m, 1H), 4.38 - 4.36 (m, 1H), 2.51 - 2.30 (m, 3H), 2.19 - 2.18 (m, 1H).	CD ₃ OD	95	Método G1,AQ1	457.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1549				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.38 (brs, 1H), 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.95 - 8.94 (m, 2H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.88 - 7.85 (m, 1 H), 7.49 - 7.48 (m, 3H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 1.96 - 1.93 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	387.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1550					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (s, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 2H), 7.91 - 7.74 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	343.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1551					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ	DMSO	95	Método G1,AQ1	331.1	Método B

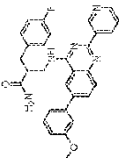
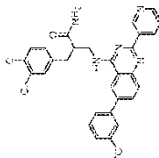
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.64 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 - 7.83 (m, 5H), 7.57 (dd, J= 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H).				(M+1)	(NH ₄ HCO ₃)
1552					1H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	418.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1553				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.27 (d, J =8.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 3H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 4.80 - 4.64 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	417.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1554				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.86 (s, 1H), 9.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (s(1H), 8.92 (s, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.92 (d, J =4.8 Hz, 1H), 4.81 (t, J =	CD3OD	95	Método G1,AQ1	380.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

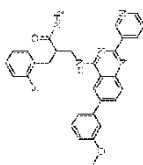
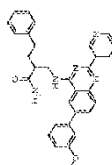
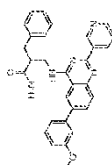
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					4.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H).					
1555					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.62 (s, 1H), 8.7 - 8.68 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.36 (m, 5H), 3.47 (s, 6H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	345.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1556					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 4.50 (q, J=3.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	493.0 495.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1557					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.60 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.05	DMSO	95	Método G1,AQ1	489.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

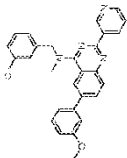
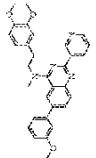
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 4.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 7H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H).					
1558					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.56 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	506.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1559				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.48 - 10.00 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.12 - 8.77 (m, 3H), 8.42 - 8.32 (m, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 1H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 6H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.22 (s, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	558.1 560.0 562.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1560				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-	DMSO	95	Método G1,AQ1	508.2	Método B

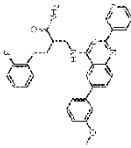
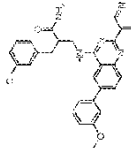
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					d ₆): δ 10.25 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 13.5, 6.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 5H), 3.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 7.3 Hz, 2H).				(M+1)	(NH ₄ HCO ₃)
1561					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.28 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 5H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	503.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1562					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.45	DMSO	95	Método G1,AQ1	489.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

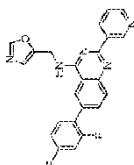
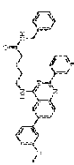
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 5H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 2H).					
1563					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.57 (s, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, 3 = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.12 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	467.1, 469.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1564					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	507.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

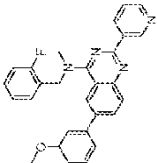
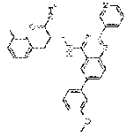
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1565					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77-8.69 (m, 2H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 4H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 5H), 2.94 - 2.93 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	522.3 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1566					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.59 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	524.2, 526.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1567					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.64 (s, 1H), 9.08 (s,	DMSO	95	Método G1,AQ1	416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

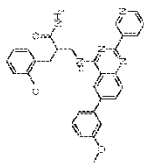
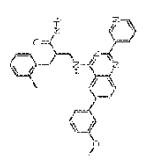
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H, 8.79 - 8.69 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.00 (d, J = 5.1 Hz, 2H).					
1568				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 (s, 1H), 10.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 2H), 8.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 7.85 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 - 3.84 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 4H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	504.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1569				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.62 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 - 3.82	DMSO	95	Método G1,AQ1	518.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

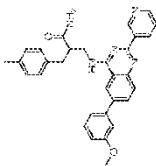
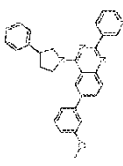
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(m, 2H), 2.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 4H).					
1570					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.55 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	451.2, 452.2, 453.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1571				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.62 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.33 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 4H), 3.82 (cd, J = 18.0, 9.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	508.1, 509.1, 510.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

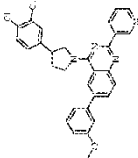
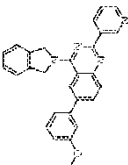
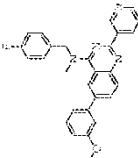
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1572				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	524.1, 525.1, 526.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1573				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.94 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	504.1, 505.2, 506.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1574				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.7 Hz, 1H),	DMSO	95	Método G1,AQ1	504.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

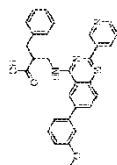
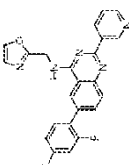
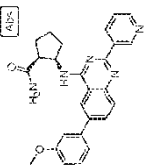
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 5H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 7.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).					
1575					¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.39 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 4.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H).	CD30D	95	Método G1,AQ1	459.0 (M+1)	Método B (Nh ₄ HCO ₃)
1576					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 - 8.22 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66	DMSO	95	Método G1,AQ1	527.0, 529.0 (M+1)	Método B (Nh ₄ HCO ₃)

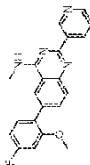
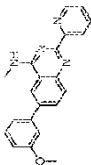
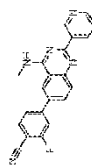
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 2H), 4.48 - 4.43 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.25 - 2.23 (m, 1H).					
1577				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 7H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 5.59 (s, 4H), 3.89 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	431.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1578					¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 - 8.64 (m, 2H), 8.28 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.5, 5.0 Hz, 3H), 7.40 - 7.06 (m, 5H), 6.94 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	451.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1579				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 8.43 - 8.31 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 14.6, 7.2	DMSO	95	Método G1,AQ1	491.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

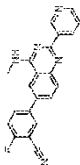
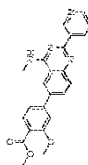
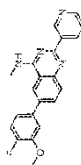
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					Hz, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 2H).					
1580				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.91 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.08 (d, J = 3.8 Hz, 2H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	416.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1581				2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 1H).	DMSO	95	Método G1,AQ1	440.2 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1583				2HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H),	DMSO	95	Método AQ2, AP	361.7 (M+1)	Método C

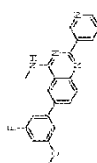
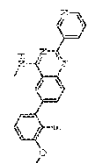
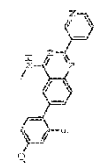
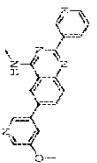
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H).					
1584				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (td, J= 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)	DMSO	95	Método AQ2, AP	343.5 (M+1)	Método C
1585				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.44 - 10.13 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 8.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	356.4 (M+1)	Método C
1586					1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0	DMSO	95	Método AQ2, AP	356.4 (M+1)	Método C

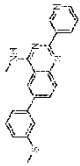
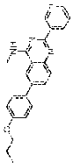
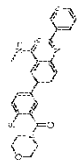
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					H _z , 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H).					
1587					1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	401.5 (M+1)	Método C
1588				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.77 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.95 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 22.8, 11.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.31 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	361.5 (M+1)	Método C
1589				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.23 - 10.05 (m, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s,	DMSO	95	Método AQ2, AP	361.5 (M+1)	Método C

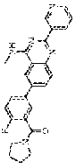
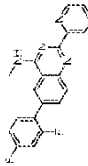
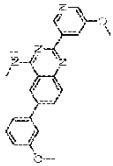
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					¹ H NMR (300 MHz, DMSO): 1H, 8.89 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.30 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1590				2HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.34 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 19.5, 6.3 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (d, J = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	361.3 (M+1)	Método C
1591				2HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.21 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	361.3 (M+1)	Método C
1592				3HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.77 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J =	DMSO	95	Método AQ2, AP	343.1 (M+1)	Método C

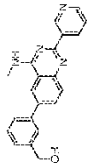
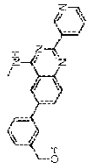
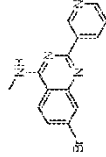
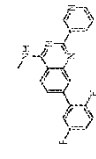
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					2.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 3H).					
1593				2HCl		DMSO	95	Método AQ2, AP	359.1 (M+1)	Método C
1594					1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 4H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	371.1 (M+1)	Método C
1595				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.24 - 10.10 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (bs, 4H), 3.59	DMSO	95	Método AQ2, AP	443.5 (M+1)	Método C

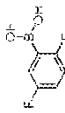
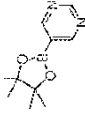
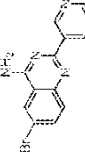
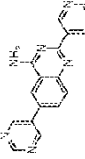
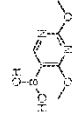
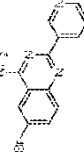
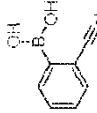
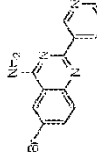
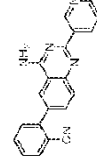
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					(bs, 4H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 3H).					
1596				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.37 (s, 1H), 9.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 3.30 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 4H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	428.5 (M+1)	Método C
1597				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.71 (s, 1H), 8.96 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 6.5, 4.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 15.5, 8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	349.4 (M+1)	Método C
1598					1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d,	DMSO	95	Método AQ2, AP	373.4 (M+1)	Método C

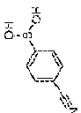
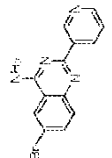
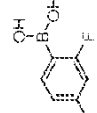
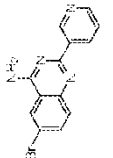
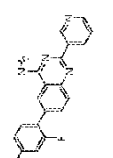
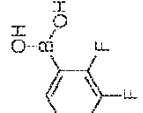
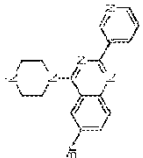
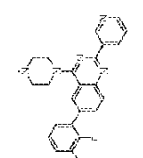
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 16.0, 9.2 Hz, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (d, J = 4.3 Hz, 3H).					
1599				2HCl	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.44 - 10.13 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.33 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 3.17 (s, 1H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	343.5 (M+1)	Método C
1600				MSA	1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.90 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H).	DMSO	95	Método AQ2, AP	343.5 (M+1)	Método C
1601				MSOH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (brs, 1H), 9.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.03 - 8.89 (m, 2H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11	DMSO	>98	G2/AQ3		

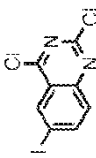
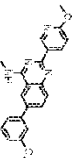
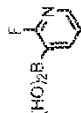
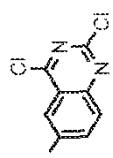
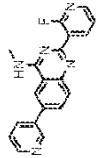
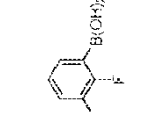
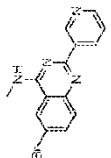
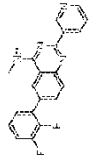
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
										
1602					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.76 - 8.64 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1603					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 - 9.53 (m, 1H), 8.77 - 8.58 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 - 7.90 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1604					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 - 8.66 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.27 - 7.99 (m, 4H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

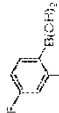
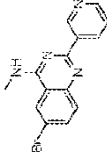
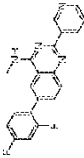
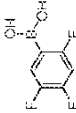
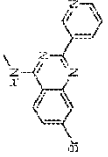
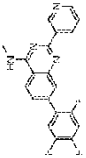
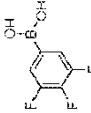
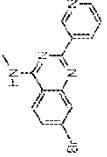
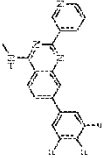
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1605					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.80 - 8.64 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1606				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 - 9.43 (m, 3H), 9.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 11.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1607				3HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 9.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.56 - 9.28 (m, 1H), 9.19 - 9.01 (m, 1H), 8.31 - 8.11 (m, 4H), 7.75 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.23 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 2H), 3.96 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.46 - 3.19 (m, 2H), 2.83 (d, J = 3.1 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		

(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1608				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.45 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 8.8, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (d, J = 3.9 Hz, 3H).	DMSO	100	Método AQ2/BF		
1609				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.56 - 9.35 (m, 2H), 9.04 - 8.81 (m, 2H), 8.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.61 - 8.45 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 1H), 3.25 (d, J = 4.1 Hz, 3H).	DMSO	100	Método AQ2/BF		
1610				2 MsOH	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.93 (brs, 1H), 9.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.10 - 8.96 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 3.30 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.42 (s, 6H).	DMSO	>98	G2/AQ3	Metho d 3	

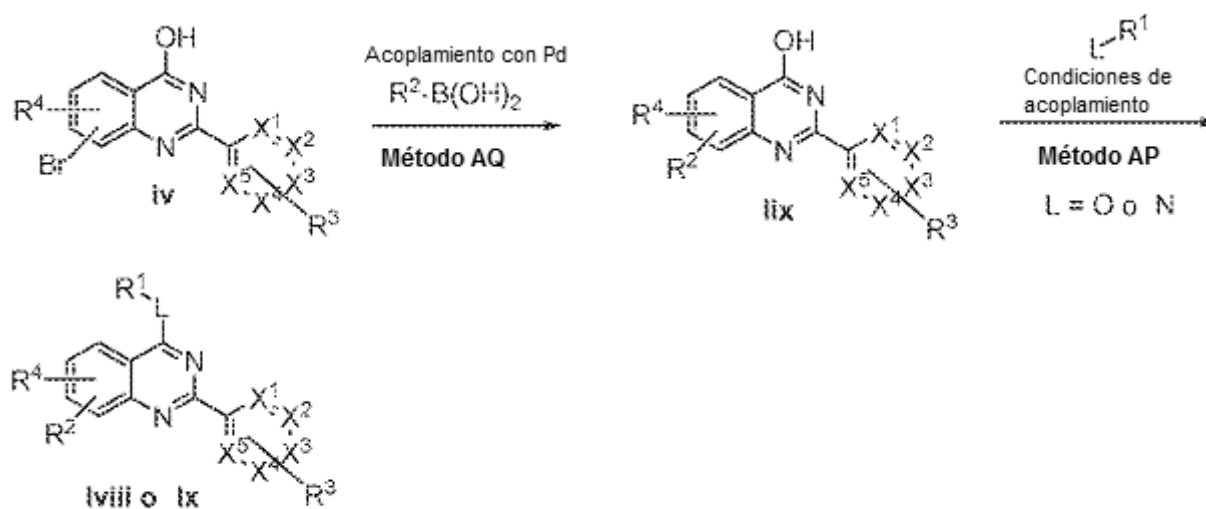
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1611				2HCl	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.42 (brs, 1H), 9.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1612				HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.18 - 9.02 (m, 1H), 8.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.70 (m, 4H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1613					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.61 - 8.48 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3		
1614					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ	DMSO	>98	G2/AQ3	Metho	

(continúa)

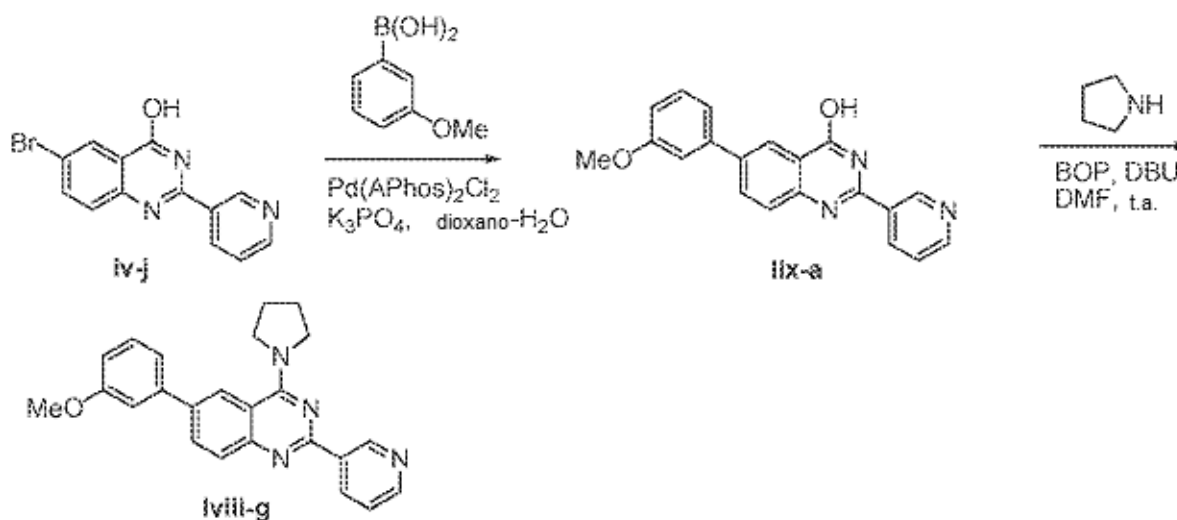
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
					9.65 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.78 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.65 - 8.50 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.85 (m, 1H), 7.69 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.37 (m, 3H), 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 3H).				d 3	
1615					¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.69 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 3H), 3.18 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	>98	G2/AQ3	Metho d 3	
1760				2 HCl	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.11 - 8.99 (m, 1H), 8.96 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 3H), 3.27 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H).	DMSO	>98	AQ5	ND	4

Esquema 76: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general Iviii y Ix



$X^1, X^2, X^3, X^4 \text{ o } X^5 = \text{CH o N}$, al menos uno de $X^1, X^2, X^3, X^4 \text{ o } X^5$ deber ser N

Esquema 77: Síntesis representativa de compuestos de la fórmula Iviii (véase el Esquema 76)



5

6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (lix-a) 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol se preparó a partir de 6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol (sintetizado siguiendo el Esquema 70 sustituyendo 2-amino-5-bromobenzamida por 2-amino-5-bromo-3-metilbenzamida) y ácido 3-metoxifenilborónico tal como se describe en el Esquema 72 utilizando el método **AQ2**. El Producto resultante, 6-(6-metoxipiridin-3-il)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina, era un sólido amarillo pálido (19,1 mg, 51%). LCMS $m/z = 344$ ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 2,01 min). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,84-8,74 (m, 1H), 8,68 (dd, $J = 6,2, 1,7$ Hz, 2H), 8,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 8,16 (ddd, $J = 14,4, 8,7, 2,2$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H).

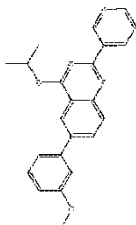
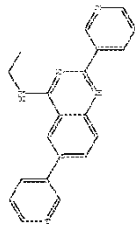
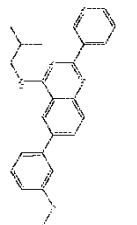
Método AP: 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (Iviii-g) 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina se preparó a partir de 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-ol y pirrolidina de una manera análoga a la descrita para 6-bromo-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina utilizando el **Método AP** en el **Esquema 72**. 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina era un sólido amarillo pálido (43 mg, 31%).

15

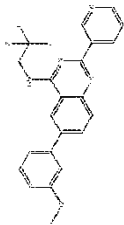
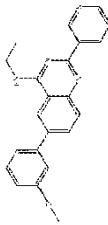
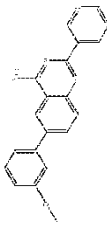
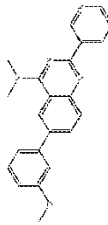
LCMS m/z = 383 ($M + 1$) (Método C) (tiempo de retención = 2,49 min). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 19,8, 8,5 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,30 (m, 3H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,08 (s, 4H).

5 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 76**, reemplazando pirrolidina por la amina apropiada y ácido 3-metoxifenilborónico por el ácido borónico apropiado.

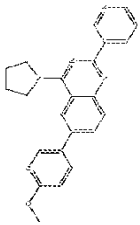
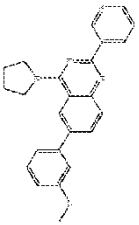
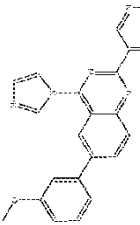
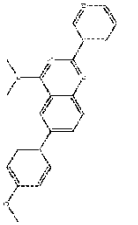
Tabla 25:

Número	Producto	Sal	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1616		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.08 - 8.81 (m, 3H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 7.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	DMSO	371 (M+1)	2.36	Método C	100	Método AP
1617		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.00 - 8.76 (m, 3H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	328 (M+1)	1.82	Método C	100	Método AP
1818		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.03 - 8.79 (m, 3H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 3H), 7.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.09 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	DMSO	385 (M+1)	1.76	Método D	100	Método AP
1619		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.83 - 9.52 (m, 2H), 9.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 -	DMSO	411 (M+1)	1.99	Método D	100	Método AP

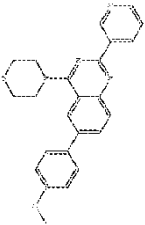
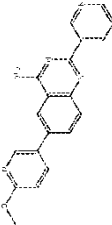
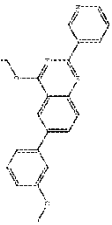
(continúa)

Número	Producto	Sal	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
			7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.33 (m, 3H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).						
1620		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.12 - 8.85 (m, 3H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 3H), 7.11 - 6.94 (m, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 5H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	DMSO	MS not work	1.56	Método D	100	Método AP
1621			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.78 - 8.50 (m, 3H), 8.33 - 7.89 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	329 (M+1)	1.47	Método D	100	Método AP
1622		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.14 - 8.87 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 1H), 7.52 - 7.25 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 6H).	DMSO	357 (M+1)	1.55	Método D	100	Método AP
1623			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.81 - 8.55 (m, 3H), 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (ddd, J = 18.8, 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.86	DMSO	384.1 (M+1)	2.33	Método C	100	Método AP

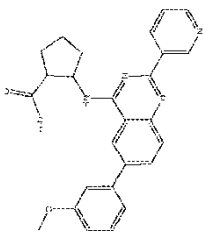
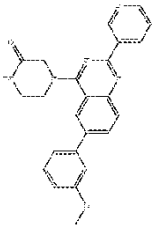
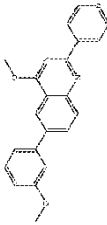
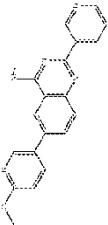
(continúa)

Número	Producto	Sal	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
			(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.08 (s, 4H).						
1624		2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 19.9, 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.30 (m, 3H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.08 (s, 4H).	DMSO	383.2 (M+1)	2.47	Método C	95	Método AP
1625			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 2H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 14.9, 5.9 Hz, 3H), 7.63 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	380.1 (M+1)	2.01	Método C	100	Método AP
1626		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.49 (s, 7H).	DMSO	358.0 (M+1)	2.25	Método C	100	Método AP
1627		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.73	DMSO	399.2 (M+1)	2.19	Método C	100	Método AP

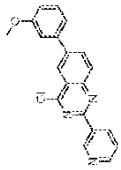
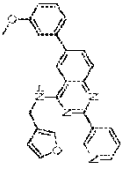
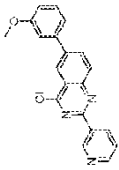
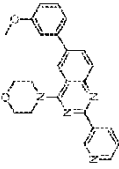
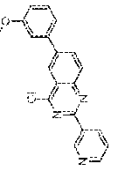
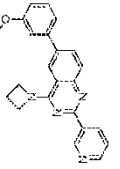
(continúa)

Número	Producto	Sal	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
			- 8.66 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 3.94 (s, 5H), 3.89 - 3.80 (m, 9H).						
1628			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 3H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	330.1 (M+1)	1.72	Método C	100	Método AP
1629			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	DMSO	358 (M+1)		Método C	99	Método AP
1630		2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz,	DMSO	440.6 (M+1)		Método C	99	Método AP

(continúa)

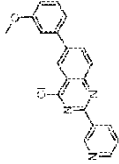
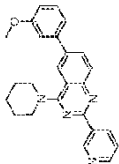
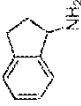
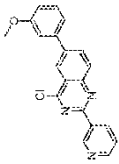
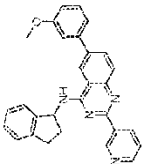
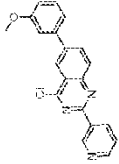
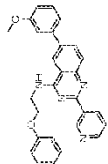
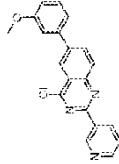
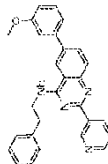
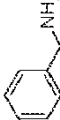
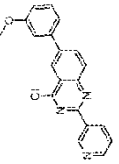
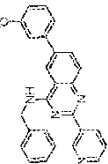
Número	Producto	Sal	¹ H-NMR	¹ H NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 15.7, 6.1 Hz, 3H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, J = 3.6 Hz, 3H), 3.50 (s, 2H).						
1631		2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.46 - 8.32 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.34 (s, J = 2.4 Hz, 3H), 3.86 (s, J = 2.5 Hz, 3H).	DMSO	412.4 (M+1)		Método C	99	Método AP
1632		2 HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 3H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	344.4 (M+1)		Método C	99	Método AP
1633			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 3H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).	DMSO	330.1 (M+1)		Método C	99	Método AP

(continúa)

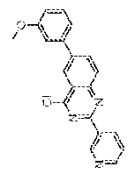
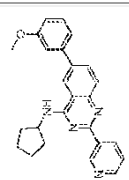
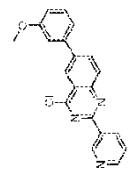
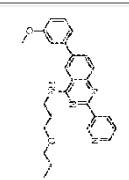
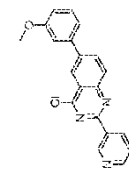
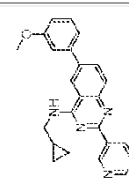
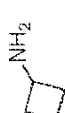
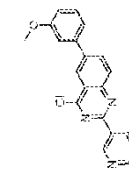
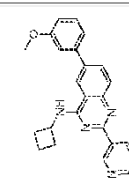
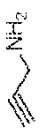
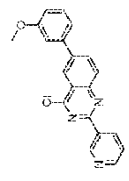
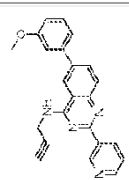
Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1634					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.78 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.00-7.75 (m, 8H), 7.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.64-8.97 (m, 4H), 9.64 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1635					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.84-3.95 (m, 11H), 7.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H, J = 6.1, 8.1 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.16-8.76 (m, 4H), 9.61 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1636					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.71 (br s, 4H), 6.98 (dd, 1H, J = 2.1, 8.0 Hz), 7.31-7.55 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.12-8.74 (m, 4H), 9.59 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1637					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.77 (br s, 6H), 3.86-3.89 (br m, 7H), 6.99 (dd, 1H, J = 1.4, 8.6 Hz), 7.31-7.57 (m, 4H), 7.93 (d, 1H, J = 1.4, 8.6 Hz), 8.11-8.16 (m,	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

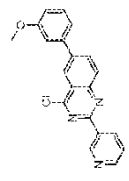
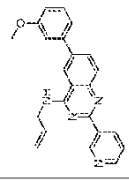
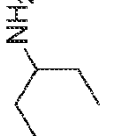
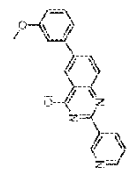
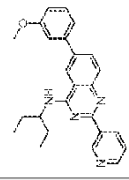
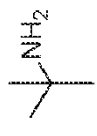
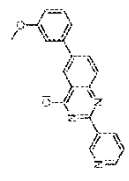
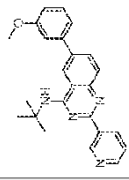
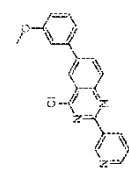
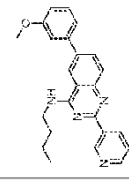
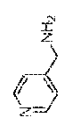
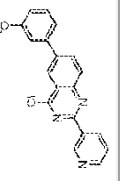
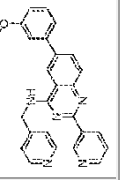
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
					2H), 8.69-8.76 (m, 2H), 9.61 (s, 1H)			
1638					1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.18-2.22 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.29-6.31 (m, 1H), 7.17-8.82 (m, 14H), 9.63 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1639					1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.10-4.13 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 2H), 6.92-7.46 (m, 10H), 7.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.66-8.75 (m, 4H), 9.61 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1640					1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.07 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.92-3.96 (m, 2H), 7.00-7.58 (m, 10H), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.59-8.78 (m, 4H), 9.64 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1641					1H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.95 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.01-7.51 (m, 10H), 7.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.65-8.73 (m, 4H), 9.56 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

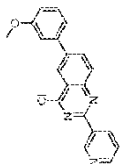
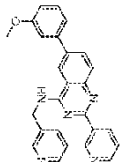
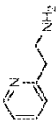
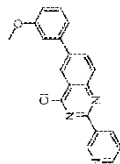
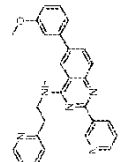
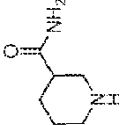
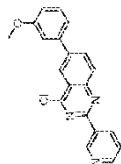
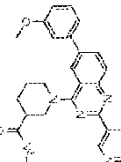
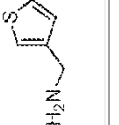
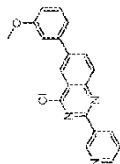
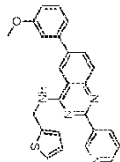
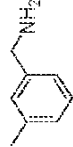
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1642					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.66-1.781 (m, 6H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 7.00-7.55 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.67-8.77 (m, 3H), 9.62 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1643				HCl	¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.81 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.47-1.54 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 3.86-3.91 (m, 5H), 7.03-7.80 (m, 5H), 8.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.86-8.96 (m, 3H), 9.61 (s, 1H), 10.03 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1644					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.38-0.54 (m, 4H), 1.30-1.32 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.00-7.54 (m, 5H), 7.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.64-8.76 (m, 4H), 9.62 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1645					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.83-1.88 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.49 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.88-4.91 (m, 1H), 7.03-7.57 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.62-8.77 (m, 4H), 9.63 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1646					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.21 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (dd, 2H, J = 2.2, 5.2 Hz), 7.01-7.58 (m, 5H), 7.88 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.64-9.01 (m, 4H), 9.66 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

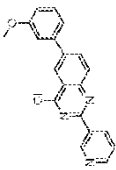
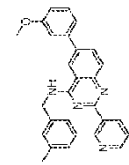
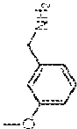
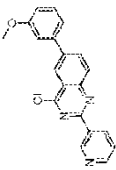
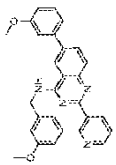
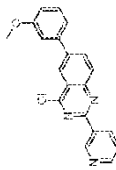
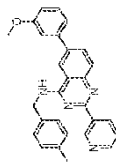
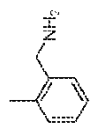
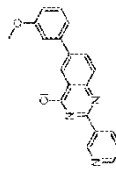
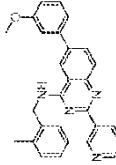
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1647					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 5.19 (dd, 1H, J = 1.5, 10.2 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 1.5, 17.2 Hz), 6.01-6.22 (m, 1H), 7.00-7.56 (m, 5H), 7.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.67-8.82 (m, 4H), 9.61 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1648					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.94-0.99 (t, 6H, J = 7.4 Hz), 1.68-1.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.49-4.52 (m, 1H), 7.01-7.47 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.67-8.75 (m, 3H), 9.63 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1649					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.68 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 7.01-7.70 (m, 6H), 7.82 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.67-8.74 (m, 3H), 9.60 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1650					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.00-7.56 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.59-8.76 (m, 4H), 9.62 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1651					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.98 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.02-7.46 (m, 7H), 7.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.51 (dd, 1H, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.50-8.71 (m, 5H), 9.26 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

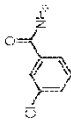
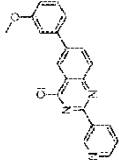
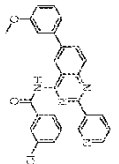
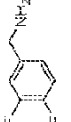
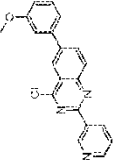
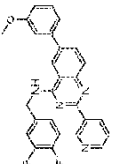
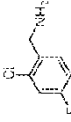
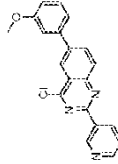
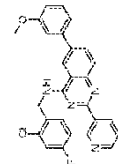
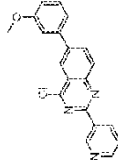
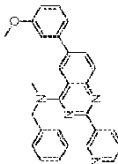
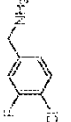
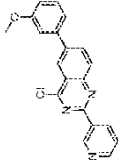
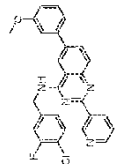
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1652					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.98 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.00-7.46 (m, 6H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.66-8.76 (m, 4H), 9.22 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1653					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.22-3.27 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.04-4.11 (m, 2H), 7.02-7.46 (m, 8H), 7.83 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.67-8.78 (m, 5H), 9.64 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1654					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.76-1.88 (m, 4H), 2.66 (br s, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.39-4.47 (m, 2H), 6.95-7.57 (m, 7H), 7.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.69-8.76 (m, 2H), 9.61 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1655					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.97 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 7.00-7.50 (m, 8H), 7.85 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.66-8.77 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 9.61 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1656					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.28 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.00-7.52 (m, 9H), 7.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.66-9.16 (m, 3H), 9.18-9.16 (m, 1H), 9.57 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

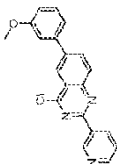
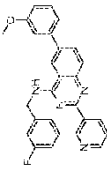
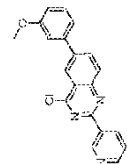
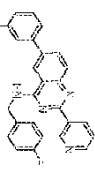
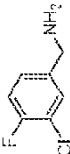
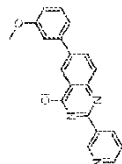
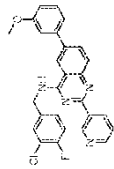
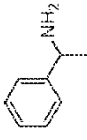
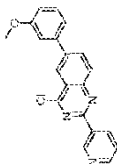
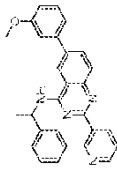
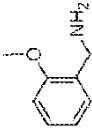
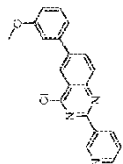
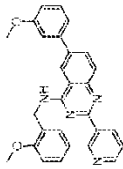
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
								
1657					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 6.82-7.52 (m, 9H), 7.86 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.66-9.15 (m, 3H), 9.17-9.19 (m, 1H), 9.57 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1658					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.25 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.00-7.53 (m, 9H), 7.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.66-9.15 (m, 3H), 9.17-9.19 (m, 1H), 9.57 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1659					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 2.44 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.95 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.01-7.53 (m, 9H), 7.86 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.65-9.02 (m, 3H), 9.50-9.52 (m, 1H), 9.54 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1660					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.44-7.94 (m, 10H), 8.07-8.70 (m, 4H), 9.41 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

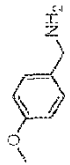
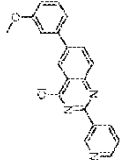
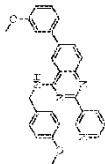
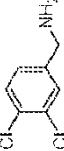
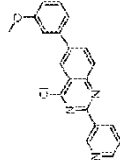
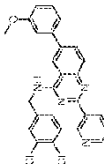
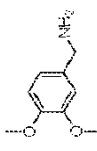
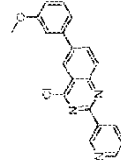
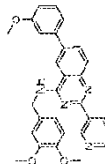
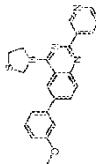
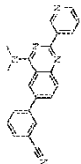
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
								
1661					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.91 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.04-7.55 (m, 7H), 7.87 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz), 8.66-9.18 (m, 3H), 9.18-9.21 (m, 1H), 9.55 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1662					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.99 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.15-7.56 (m, 6H), 7.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.64-9.18 (m, 3H), 9.19-9.21 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1663					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04-7.29 (m, 2H), 7.33-7.54 (m, 7H), 7.93 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.15 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.68-8.75 (m, 2H), 9.59 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1664					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.94 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.35-7.57 (m, 7H), 7.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.66-9.22 (m, 3H), 9.19-9.21 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

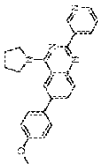
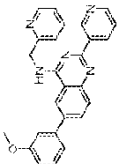
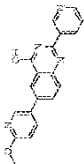
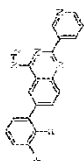
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1665					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.96 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.33-7.52 (m, 7H), 7.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.65-9.20 (m, 3H), 9.19-9.21 (m, 1H), 9.54 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1666					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.93 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 6H), 7.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.17 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.65-9.18 (m, 3H), 9.19-9.21 (m, 1H), 9.57 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1667					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.92 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.01-7.03 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.66-9.19 (m, 3H), 9.20-9.23 (m, 1H), 9.56 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1668					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 1.68 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 4.92 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 5.75-5.78 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.32-7.56 (m, 9H), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.15 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 8.64-8.84 (m, 4H), 9.51 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1669					¹ H NMR (DMSO-d ₆) ppm 3.70 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.92 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 6H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.67-8.75 (m, 3H), 9.19 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

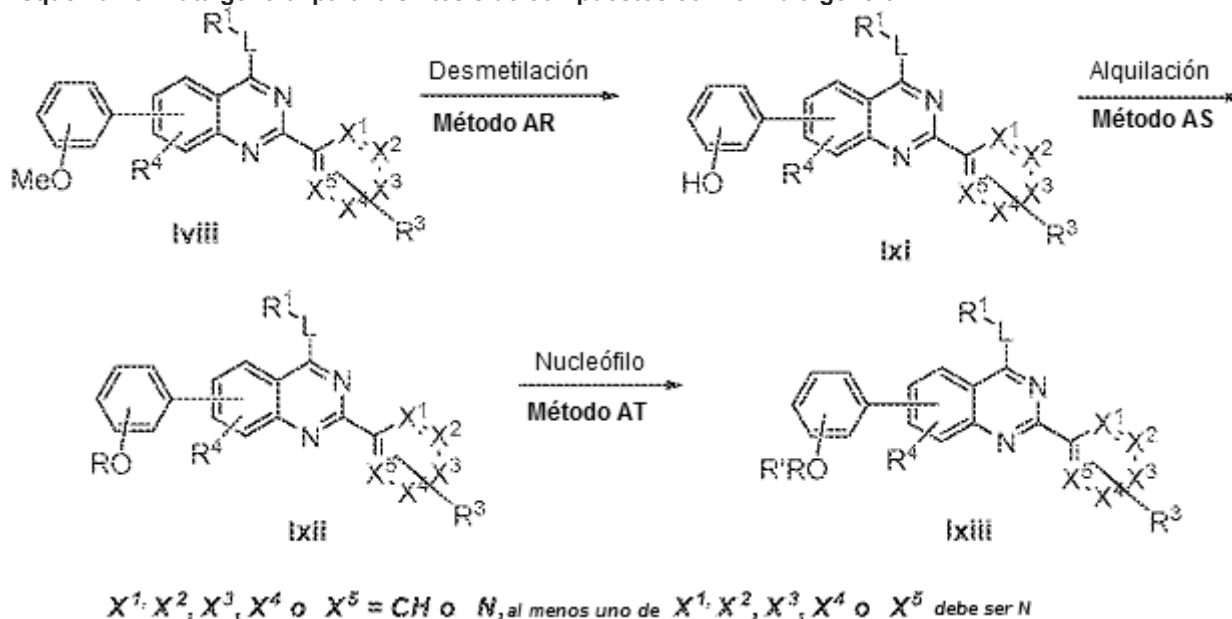
(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1670					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.92 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 6.87-7.52 (m, 9H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.64-8.73 (m, 3H), 9.05 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1671					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.87 (s, 3H), 4.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.41-7.61 (m, 7H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.66-8.71 (m, 3H), 9.21 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1672					¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 3.69 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.54 (m, 7H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.66-8.78 (m, 3H), 9.14 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)
1673						DMSO	95	Método AQ3, AP
1674				2HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 - 8.34 (m, 3H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H).	DMSO	95	Método AQ3, AP

(continúa)

Número	Material de Partida R ¹	Material de Partida R ³	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1675					¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.59 (s, 1H), 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.02 (s, 4H).	DMSO	95	Método AQ3, AP
1676				3HCl	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 5.25 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	95	Método AQ3, AP
1677					¹ H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.83 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).	DMSO	95	Método AQ3, AP
1678	NH3			2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (brs, 1H), 9.60 (s, 2H), 9.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.88 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 1H).	DMSO	>98	Método AQ3, F5, G2 (reflujo)

Esquema 78: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general Ixiii



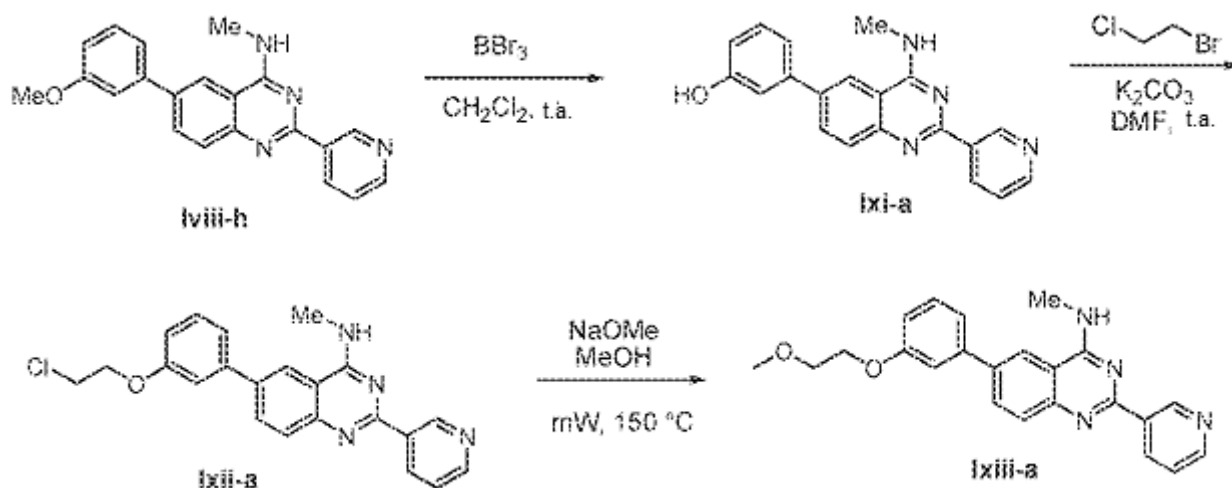
Método AT para la alquilación:

Método AT1: NaOMe/MeOH / microondas/150°C

Método AT2: MeOH/microondas/150°C

Método AT3: DEPEA/KI/DMF/microondas/150°C

Esquema 79: Síntesis representativa de compuestos de fórmula Ixiii (véase el Esquema 76)



Método AR: 3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il) fenol (Ixi-a)

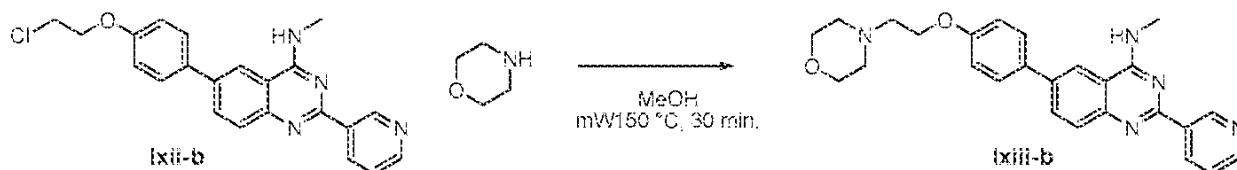
- 10 A una suspensión de 6-(3-metoxifenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (**preparada en un método similar al descrito para 6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina utilizando el Esquema 74, sustituyendo N-metilamina por pirrolidina**) (1,00 g, 2,9 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) y tribromuro de boro 1 M en disolución de diclorometano (8,76 mL, 8,76 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se vertió cuidadosamente bajo agitación vigorosa en una mezcla de
- 15 hielo y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se recogió por filtración, se secó y después se

disolvió en una mezcla de K_2CO_3 (2 g) y metanol (50 mL). Después, la disolución se acidificó utilizando disolución acuosa de NH_4Cl (50 mL) y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó para dar 0,95 g de 3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenol en forma de sólido amarillo pálido (99%). LCMS m/z = 329 ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,30 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74-8,59 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,38-7,12 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,3 Hz, 3H).

Método AS: 6-(3-(2-cloroetoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixii-a) Una suspensión de 3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenol (0,30 g, 0,914 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,38 mL, 4,57 mmol) y carbonato de potasio (0,38 g, 2,74 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) a la mezcla y se extrajo. La capa orgánica se separó y se concentró *en vacío* para dejar un sólido, que se recogió por filtración y se lavó con hexano y se secó para dar 0,30 g de 6-(3-(2-cloroetoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un sólido pardo (83%). El Producto se utilizó sin purificación adicional.

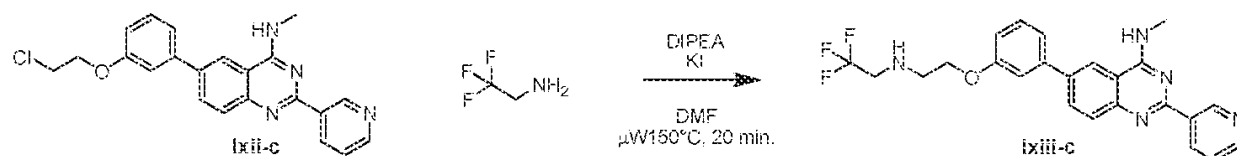
Método AT1: 6-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixiii-a) Una disolución de 6-(3-(2-cloroetoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (70 mg, 0,18 mmol) y metóxido de sodio (97 mg, 1,8 mmol) en metanol (3 mL) se dispuso en un vial de reacción en un microondas. La mezcla se calentó bajo condiciones de irradiación de microondas a 150°C durante 30 minutos, después de lo cual se separó el diDisolventee *en vacío*. Se obtuvo el Producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:1 $\rightarrow$ 1:4) para dar 20 mg de 6-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo blanco (29%). LCMS m/z = 387 ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,49 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,73-8,51 (m, 3H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).

Método AT2: N-metil-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixiii-b)



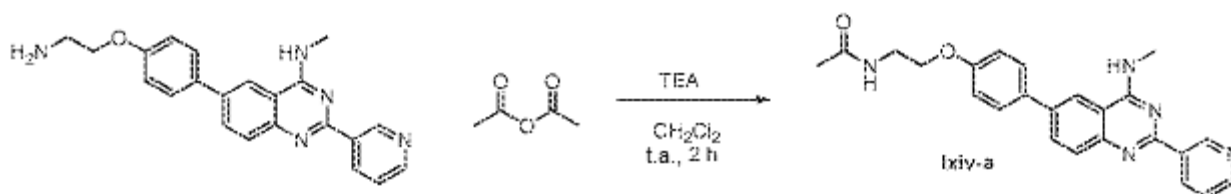
En un vial de microondas de 10 mL 6-(4-(2-cloroetoxi) fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (70,0 mg, 0,179 mmol) y morfolina (0,155 mL, 1,791 mmol) se añadieron en metanol (3 mL) para dar una suspensión amarilla. El vial se irradió a 150°C en el microondas durante 30 min. Los compuestos volátiles se evaporaron *en vacío*. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:2 a 0:1). El Producto se obtuvo como el parental y se convirtió en la sal HCl por adición de HCl 4 M-dioxano y después se cristalizó en EtOH-H₂O para dar 55 mg de N-metil-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo amarillo (rendimiento del 60%). LCMS m/z = 442 ($M + 1$) (Método D) (tiempo de retención = 1,12 min). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,31 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,10-8,79 (m, 3H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28-8,12 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,67-3,41 (m, 4H), 3,38-3,09 (m, J = 10,1 Hz, 5H).

Método AT3: N-metil-2-(piridin-3-il)-6-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etoxi)fenil)quinazolin-4-amina (Ixiii-c)



En un vial de microondas de 10 mL se añadieron 6-(3-(2-cloroetoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (50,0 mg, 0,128 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,100 mL, 1,279 mmol), yoduro de potasio (42,5 mg, 0,256 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (0,045 mL, 0,256 mmol) en DMF (3 mL) para dar una suspensión de color amarillo. El vial se irradió a 150°C en el microondas durante 20 min. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH = 100: 20:1 1:0 a 0:1). El Producto se convirtió en la sal HCl por adición de HCl 4M-dioxano, a continuación, se cristalizó en IPA-H₂O para dar 30 mg de N-metil-2-(piridin-3-il)-6-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etoxi)fenil)quinazolin-4-amina en forma de un polvo amarillo (42%). LCMS m/z = 454 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 2,26 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,73-10,36 (m, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,13-8,98 (m, 2H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,75 (m, 1H), 7,69-7,41 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,61-4,43 (m, 2H), 4,28-4,07 (m, 2H), 3,59-3,39 (m, 2H), 3,30 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

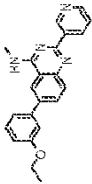
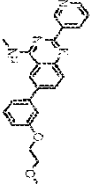
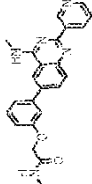
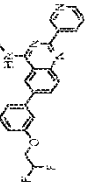
Esquema 80: Método AU: N-(2-(4-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenoxi)etil)acetamida (Ixiv-a)



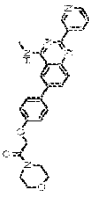
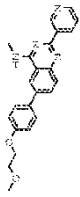
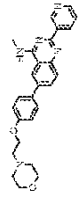
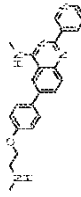
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadieron 6-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (15,0 mg, 0,040 mmol) y trietilamina (0,017 mL, 0,121 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) para dar una disolución amarilla. Se añadió anhídrido acético (4,58 µL, 0,048 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 1:0 a 9:1). El Producto se convirtió en la sal HCl por la adición de HCl 4 M-dioxano, luego se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, seguido de acetato de etilo. El sólido resultante se filtró y se secó para dar 10 mg de N-(2-(4-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenoxi)etil)acetamida en forma de sal HCl en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 51%. LCMS m/z = 414 (M + 1) (Método C) (tiempo de retención = 1,28 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,06-8,90 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,30 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H).

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el Esquema 78, reemplazando 1-bromo-2-cloroetano por el haluro de alquilo correspondiente.

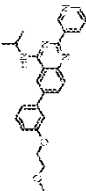
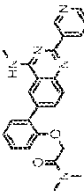
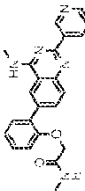
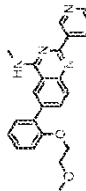
Tabla 26:

Número	PRODUCTO	Sal	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1679		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 - 8.99 (m, 1H), 8.99 - 8.83 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 3H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	DMSO	357 (M+1)	1.62	Método D	100	Método AR/AS/AT1
1680			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.73 - 8.51 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.32 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H).	DMSO	387 (M+1)	1.49	Método D	100	Método AR/AS/AT1
1681			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.72 - 8.49 (m, 3H), 8.22 - 8.01 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.36 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.19 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	400 (M+1)	1.31	Método D	100	Método AR/W con KI
1682		2HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 10.47 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.47 (d, J = 14.7, 3.4 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	DMSO	393.4 (M+1)		Método C (NH4HCO3)	100	Método AR/AS (K2CO3, DMF-THF (1 : 1), 60 °C) luego Método AT

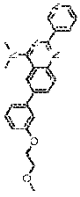
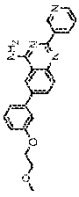
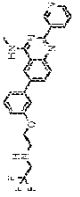
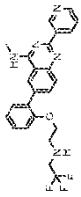
(continúa)

Número	PRODUCTO	Sal	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1683		NCI	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.03 - 8.87 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.70 - 3.40 (m, 8H), 3.29 (d, J = 3.5 Hz, 3H).	DMSO	456 (M+1)	1.73	Método B (Formiato de amonio)	100	Método AR/W con KI
1684		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.70 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.26 - 4.05 (m, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.45 - 3.19 (m, 6H).	DMSO	387 (M+1)	1.47	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT1
1685		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.10 - 8.79 (m, 3H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.67 - 3.41 (m, 4H), 3.38 - 3.09 (m, J = 10.1 Hz, 5H).	DMSO	442 (M+1)	1.22	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT2
1686		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.32 - 9.70 (m, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.13 - 8.70 (m, 5H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.01 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 - 7.67 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 3H).	DMSO	386 (M+1)	1.46	Método B (Formiato de amonio)	100	Método AR/AS/AT2

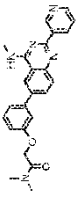
(continúa)

Número	PRODUCTO	Sal	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1687		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.13 - 8.86 (m, J = 5.2 Hz, 3H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 3H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	DMSO	415 (M+1)	1.65	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT1
1688		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.10 - 8.88 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.04 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.97 (s, 3H 2.85 s, 3H).	DMSO	414 (M+1)	1.28	Método A (Ácido fórmico)	100	Método ARW con KI
1689		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.10 - 8.87 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (ft, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.29 (d, J = 3.9 Hz, 3H: 2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	400 (M+1)	1.33	Método A (Ácido fórmico)	100	Método ARW con KI
1690		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.05 - 8.87 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.24 (s,	DMSO	387 (M+1)	1.51	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT1

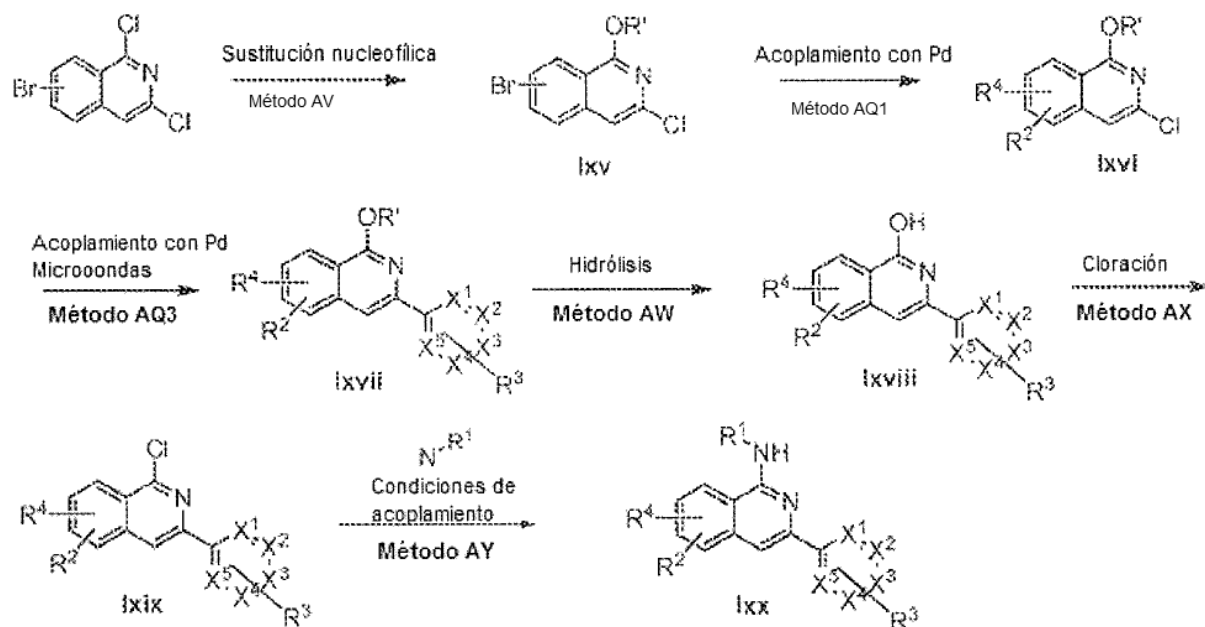
(continúa)

Número	PRODUCTO	Sal	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
			3H).						
1691		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 2H), 7.97 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.82 - 3.59 (m, 8H), 3.32 (s, 3H).	DMSO	401 (M+1)	1.47	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT1
1692		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.83 - 9.26 (m, 3H), 9.00 - 8.76 (m, 3H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 3H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).	DMSO	373 (M+1)	1.42	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/AS/AT1
1693		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.73 - 10.36 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.13 - 8.98 (m, 2H), 8.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.41 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.28 - 4.07 (m, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.30 (d, J = 2.8 Hz, 3H).	DMSO	454 (M+1)	2.26	Método B (Formiato de amonio)	100	Método AR/AS/AT3
1694		HCl	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.96 - 7.77 (m, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.10 (m, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.28 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	DMSO	454 (M+1)	2.11	Método B (Formiato de amonio)	100	Método AR/AS/AT3

(continúa)

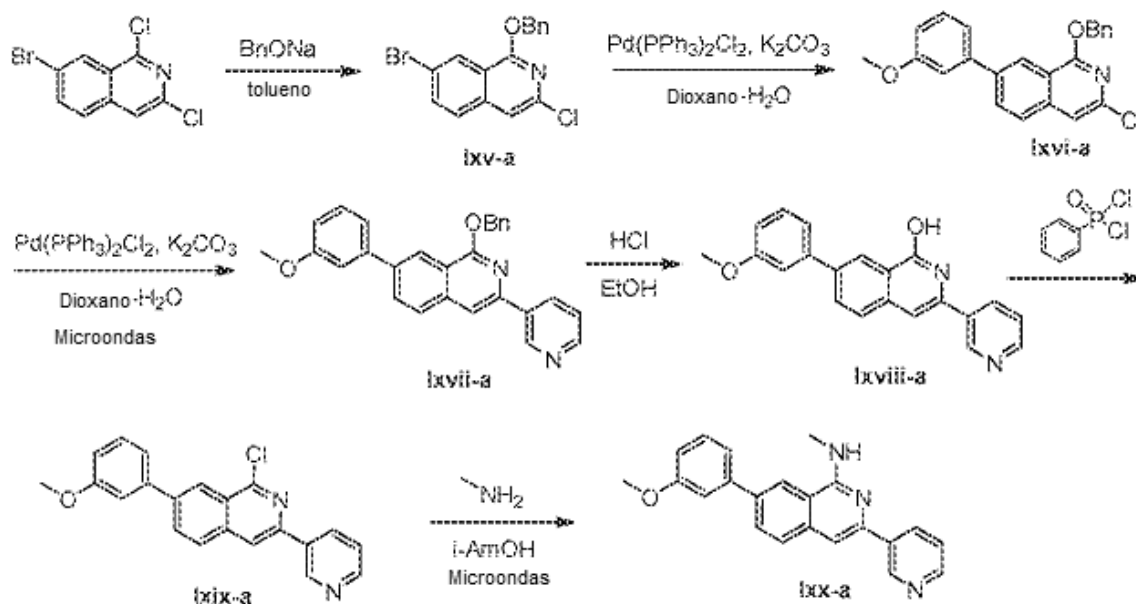
Número	PRODUCTO	Sal	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Tiempo de Retención	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1695			¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.50 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 6.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.18 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).	DMSO	414 (M+1)	1.30	Método A (Ácido fórmico)	100	Método AR/W con KI

Esquema 81: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general lxx



$\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ o $\text{X}^5 = \text{CH}$ o N ; al menos uno de $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4$ o X^5 debe ser N

Esquema 82: Síntesis representativa de compuestos de la fórmula lxx-a: (véase el Esquema 81)



Método AV: 1-(benciloxi)-7-bromo-3-cloroisoquinolina (**lxv-a**) A 20 mL de alcohol bencilico se añadió lentamente Na (2,00 g, 86,9 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió con agitación 7-bromo-1,3-dicloroisoquinolina (2,00 g, 7,2 mmol) en tolueno (50 mL) a la mezcla. La mezcla de reacción

se calentó a 80°C durante la noche. El diDisolventee se separó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo) para dar 2,00 g de **xiv-a** en forma de un sólido blanco (rendimiento del 80%). LCMS m/z = 257,9, 259,9 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,62 min).

5 **Método AQ1: 1-(benciloxi)-3-cloro-7-(3-metoxifenil)isoquinolina (Ixvi-a)** A una mezcla de 1-(benciloxi)-7-bromo-3-cloroisoquinolina (1,00 g, 2,86 mmol, 1,0 eq), ácido 3-metoxifenilborónico (435 mg, 2,86 mmol, 1,0 eq), K₂CO₃ (2,13 g, 15,4 mmol, 5,4 eq) en dioxano (10 mL) y H₂O (5 mL) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 110°C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. El diDisolventee se separó *en vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 250:1) para dar 550 mg de **Ixvi-a** en forma de un sólido blanco (rendimiento del 37%). LCMS m/z = 376,0 (M + 1) (Método B)

10 (tiempo de retención = 2,43 min).

15 **Método AQ3: 1-(benciloxi)-7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolina (Ixvii-a)** A una mezcla de 1-(benciloxi)-3-cloro-7-(3-metoxifenil)isoquinolina (150 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq), ácido piridin-3-ilborónico (74 mg, 0,60 mmol, 1,5 eq), K₂CO₃ (166 mg, 1,20 mmol, 3,0 eq) en dioxano (2 mL) y H₂O (1 mL) se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq) bajo atmósfera de N₂. El tubo sellado se irradió en el microondas CEM a 130°C durante 1 h. Después de completarse la reacción, se separaron los componentes volátiles *en vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 50: 1) para dar 200 mg del **Ixvii-a** bruto en forma de un aceite pardo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z = 419,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 2,25 min).

20 **Método AW: 7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-ol (Ixviii-a)** Una mezcla de 1-(benciloxi)-7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolina (200 mg, 0,48 mmol), y HCl concentrado (10 mL) en etanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 130 mg de **Ixviii-a** en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 90% para dos etapas). LCMS m/z = 329,0 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,66 min).

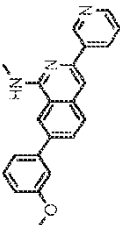
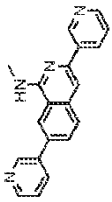
25 **Método AX: 1-cloro-7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolina (Ixix-a)** A una mezcla de 7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-ol (130 mg, 0,395 mmol) en dicloruro fenilfosfónico (5 mL) se agitó a 120°C durante la noche. Después de completarse la reacción, se añadió lentamente la mezcla a agua helada. El pH se ajustó a 7 mediante la adición lenta de NH₃ y H₂O a 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 mL x 3). La capa orgánica reunida se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *en vacío* para dar 130 mg de **Ixix-a** bruto en forma de un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z = 346,9 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 1,80 min).

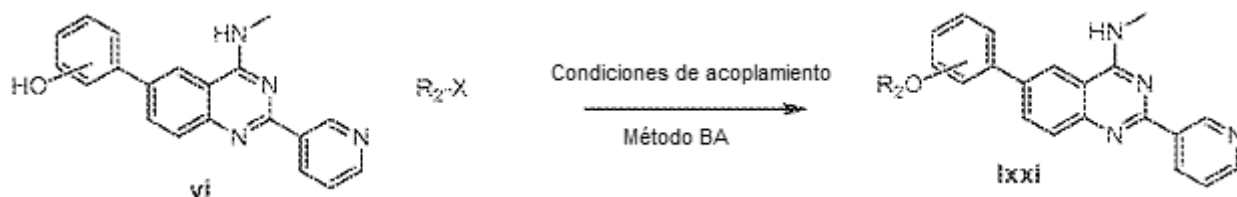
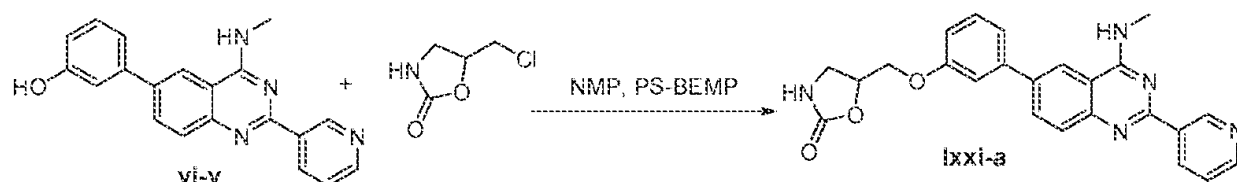
30

35 **Método AY: 7-(3-metoxifenil)-N-metil-3-(piridin-3-il)isoquinolin-1-amina (Ixx-a)** Una mezcla de 1-cloro-7-(3-metoxifenil)-3-(piridin-3-il)isoquinolina (90 mg, 0,26 mmol), hidrocloreto de metilamina (200 mg, 2,96 mmol, 10,0 eq) y Et₃N (0,5 mL) se añadió a un tubo sellado con i-AmOH (2 mL). El tubo sellado se irradió en el microondas CEM a 160°C durante 1 h. Después de completarse la reacción, el i-AmOH se separó *en vacío* y el residuo se disolvió en 10 mL de agua y diclorometano y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *en vacío* y el residuo se lavó con MeOH para dar 5 mg de **Ixx-a** en forma de un sólido pardo (rendimiento del 6%). LCMS m/z = 342,1 (M + 1) (Método B) (tiempo de retención = 2,02 min). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,40 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,67-8,47 (m, 3H), 8,08-7,95 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,14 (d, J = 4,3 Hz, 3H).

40 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 81**, reemplazando con la isoquinolina y anilina apropiada.

Tabla 27:

Número	PRODUCTO	Tipo sal	Masa Molecular	¹ H-NMR	¹ H-NMR Disolvente	LCMS	Protocolo LCMS	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento
1697			341.41	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.40 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.67 - 8.47 (m, 3H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (d, J = 4.3 Hz, 3H).	DMSO	342.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AX, H1
1698			312.37	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.54 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 4.4 Hz, 3H).	DMSO	312.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)	95	Método AX, H1

Esquema 83: Ruta general para la síntesis de compuestos con fórmula general lxxi**Esquema 84: Síntesis representativa de compuestos de la fórmula lxxi-a (véase el Esquema 81)**

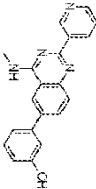
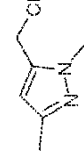
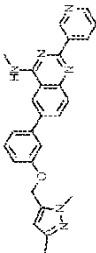
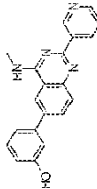
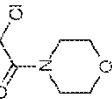
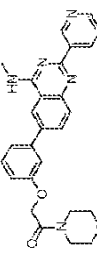
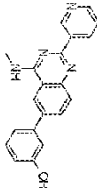
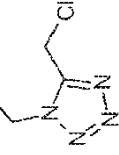
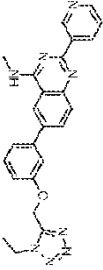
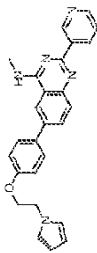
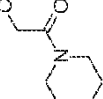
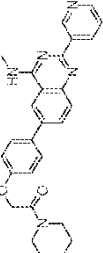
- 5 **Método BA: Síntesis de 5-[3-(4-metilamino-2-piridin-3-il-quinazolin-6-il)fenoximetil]oxazolidin-2-ona (lxxi-a)** A 5-(clorometil)oxazolidin-2-ona (45 μmol) se añadió la disolución de 3-(4-(metilamino)2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenol (30 μmol) en NMP (200 μL). Se añadió PS-BEMP (90 μmol) a los viales mediante un dispensador de resina. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h, el residuo se diluyó con metanol y se purificó por **HPLC PREP Condición D**. La fracción diana se liofilizó para dar el compuesto del título, cuya estructura fue finalmente confirmada por LCMS utilizando Método LCMS E.
- 10

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 80**, reemplazando 5-(clorometil)oxazolidin-2-ona por el haluro de alquilo apropiado.

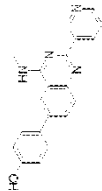
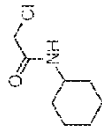
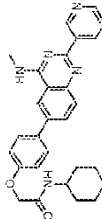
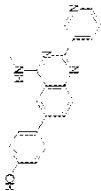
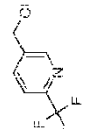
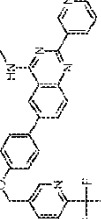
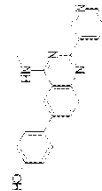
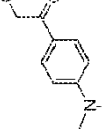
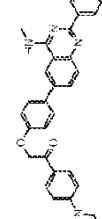
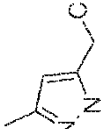
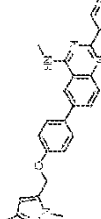
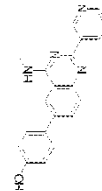
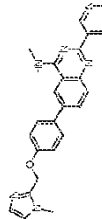
Tabla 28

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1699					427	428	98
1700					421	422	98
1701				TFA	467	468	98
1702					515	516	98
1703				2TFA	468	469	98

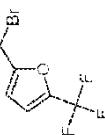
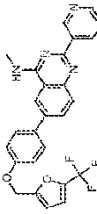
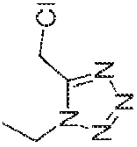
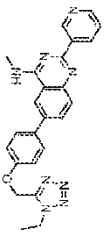
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1704				TFA	436	437	98
1705					455	456	98
1706					438	439	98
1707					421	422	98
1708					453	454	98

(continúa)

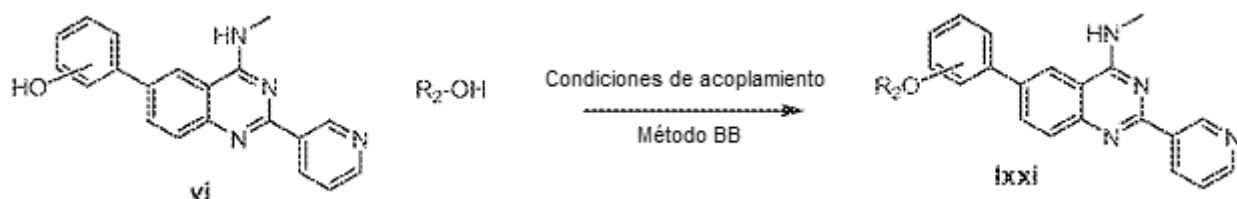
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1709				TFA	467	468	98
1710					487	488	98
1711				TFA	515	516	98
1712				TFA	436	437	98
1713				TFA	422	423	98

(continúa)

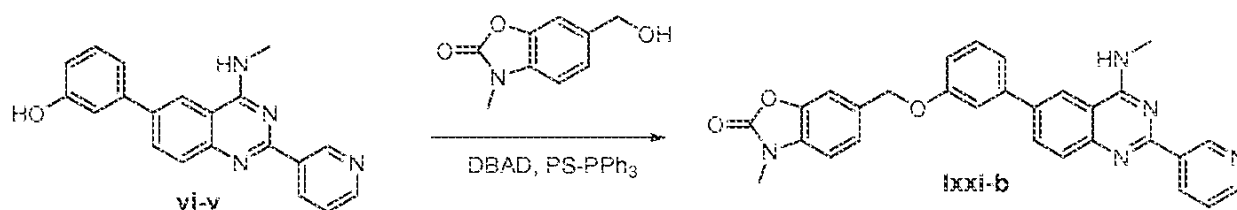
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1714				TFA	476	477	98
1715				2TFA	438	439	98

:

Esquema 85: Ruta general para la síntesis de compuestos con la fórmula general lxxi



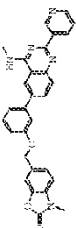
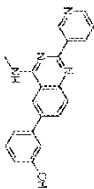
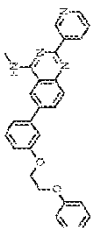
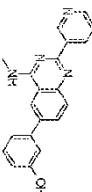
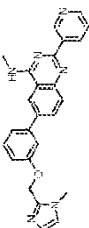
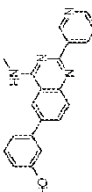
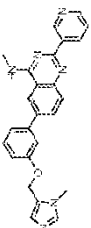
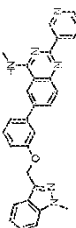
Esquema 86: Síntesis representativa de compuestos de la fórmula lxxi (véase el Esquema 85)



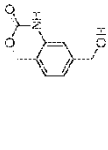
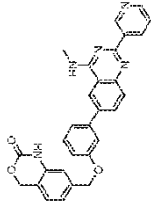
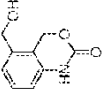
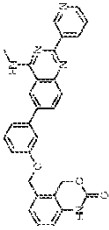
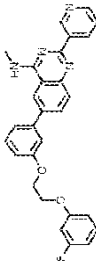
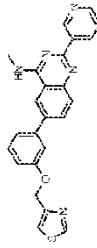
- 5 **Método BB: Síntesis de 3-metil-6-((3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenoxi)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (lxxi-b)** A 6-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (45 μ mol) se añadió la disolución de 3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenol (30 μ mol) en THF (400 μ L). Después se añadió PS-trifenilfosfina (60 μ mol) y la disolución de DBAD (azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo, 66 μ mol) en THF se dispensó a los viales. La
- 10 mezcla se calentó a 50°C durante 8 h. Después de separar el diDisolventee, el residuo se diluyó con metanol y se purificó por **HPLC-PREP**, desencadenada en masa **Condición D**. La fracción diana se liofilizó para dar el compuesto del título, cuya estructura fue finalmente confirmada por LCMS utilizando Método LCMS **E**.

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 85**, reemplazando 6-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona por el alcohol de alquilo apropiado.

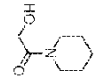
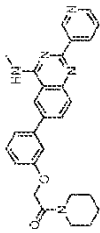
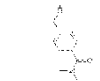
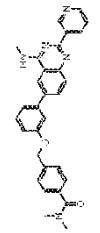
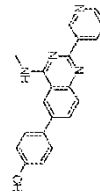
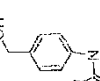
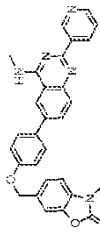
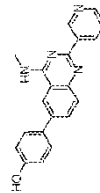
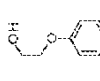
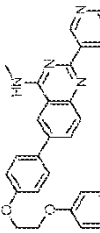
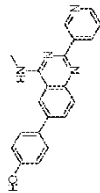
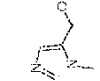
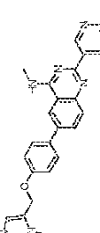
Tabla 29:

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1716				TFA	489	490	100
1717				TFA	448	449	100
1718				TFA	422	423	100
1719				TFA	422	423	100
1720				TFA	472	473	100

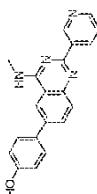
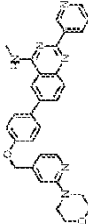
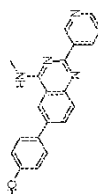
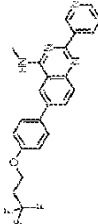
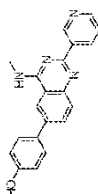
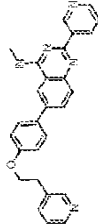
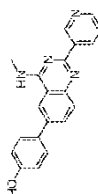
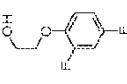
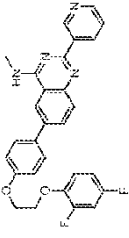
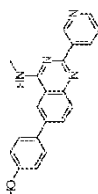
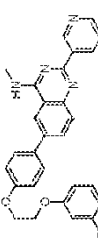
(continúa)

Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
							
1721				TFA	489	490	100
1722				TFA	489	490	100
1723				TFA	466	467	100
1724				TFA	425	426	94

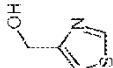
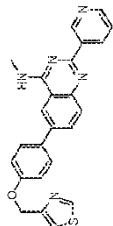
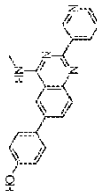
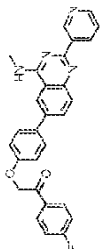
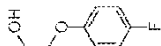
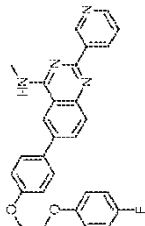
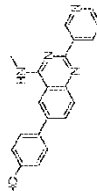
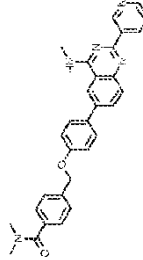
(continúa)

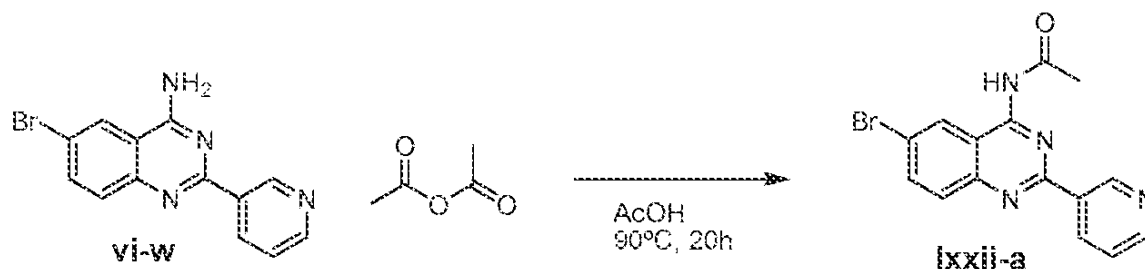
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1725				TFA	453	454	100
1726				TFA	489	490	100
1727				TFA	489	490	100
1728				TFA	448	449	100
1729				TFA	422	423	100

(continúa)

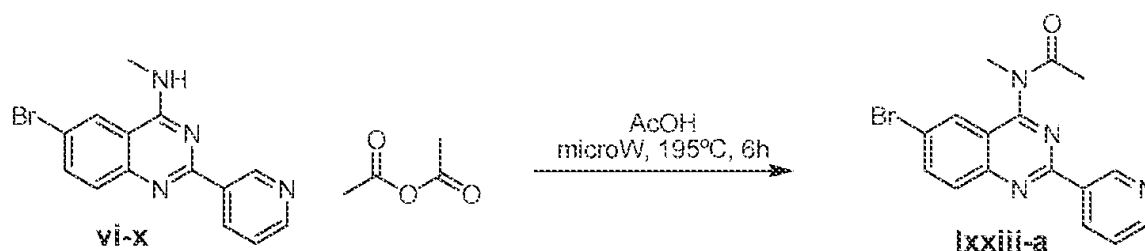
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1730				TFA	504	505	100
1731				TFA	424	425	100
1732				TFA	433	434	100
1733				TFA	484	485	100
1734				TFA	466	467	100

(continúa)

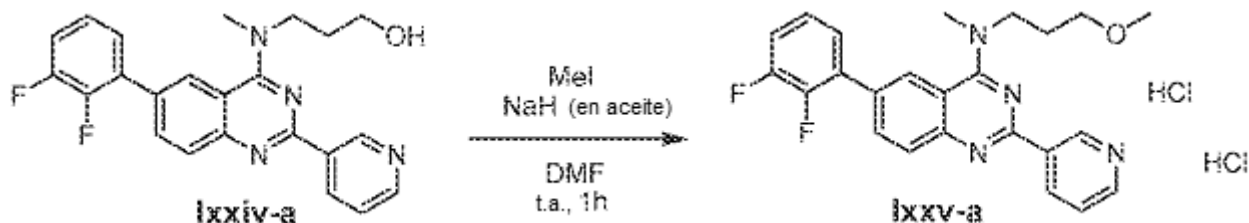
Número	Material de Partida 1	Material de Partida 2	Producto	Tipo sal	Masa Exacta	Masa Encontrada (M+1)	Pureza (%)
1735				TFA	425	426	100
1736				TFA	464	465	95
1737				TFA	466	467	100
1738				TFA	489	490	100

Esquema 87: Síntesis de N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)acetamida con fórmula Ixxii (Compuesto 1739)

Síntesis de N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)acetamida (Ixxii-a) Un matraz de 100 mL de fondo redondo se equipó con un condensador de reflujo y se cargó con 6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (2,45 g, 8,14 mmol), anhídrido acético (5,81 g, 57,0 mmol) y ácido acético (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 20 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se formó un precipitado durante la reacción y se recogió por filtración y se lavó con agua (100 mL). El sólido se secó a 60°C para dar N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)acetamida en forma de un polvo blanco (1,83 g, 66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (s, 1H), 8,84-8,69 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 1H), 2,83 (s, 3H).

Esquema 88: Síntesis de N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-N-metilacetamida con fórmula Ixxiii (Compuesto 1740)

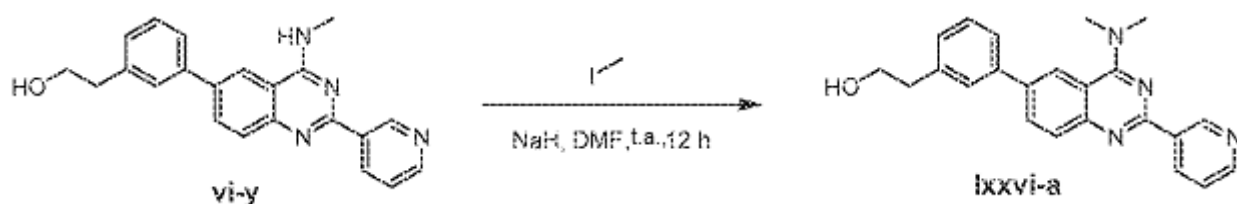
Síntesis de N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-N-metilacetamida (Ixxiii-a) A una disolución de 6-bromo-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (1,20 g, 3,81 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió anhídrido acético (1,94 g, 19,0 mmol) y se agitó a 195°C utilizando microondas durante 6 h. La mezcla de reacción se confirmó por LC-MS, no se observó material de partida, se añadió hielo a la reacción. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El Producto se secó a 60°C para dar N-(6-bromo-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)-N-metilacetamida (711 mg, 52%) en forma de un polvo pardo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,85-8,79 (m, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,5 a 8,1 (m, 2H), 7,46 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,8$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Esquema 89: Síntesis de compuestos de fórmula Ixxv

Método BC: Síntesis de dihidrocloruro de 6-(2,3-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixxv-a) (Compuesto 1742)

A una disolución del derivado de hidroxilo (520 mg, 1,27 mmol) en DMF (20 mL) se añadió yoduro de metilo (262 mg, 1,84 mmol) y NaH (55% en aceite; 69 mg, 1,9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió el agua helada a la mezcla de reacción. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice-NH, hexano al 50%/acetato de etilo al 50%). El Producto resultante se disolvió en alcohol isopropílico y se añadió HCl 1N (5 mL) y se formó un precipitado que se recogió por filtración y se secó a 60°C para dar dihidrocloruro de 6-(2,3-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo naranja (130 mg, 21%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,66-7,47 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,19-2,01 (m, 2H).

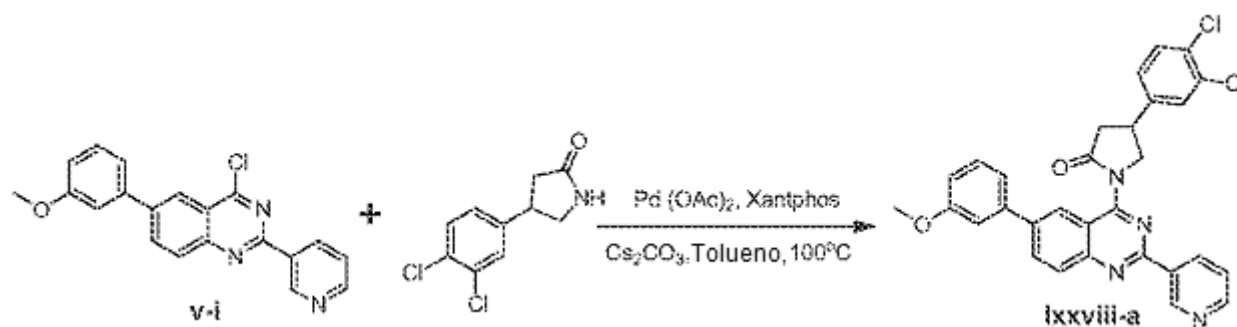
Esquema 90: Síntesis de 2-(3-(4-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenil)etanol de fórmula Ixxvi (Compuesto 1743)



Método BD: 2-(3-(4-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenil)etanol, 2HCl (Ixxvi-a) A un vial de reacción que contiene 2-(3-(4-(metilamino)-2-(piridin-3-il)quinazolin-6-il)fenil)etanol (89,0 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (13 mg, 0,325 mmol) y yodometano (0,02 mL, 0,325 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y el Producto bruto se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 mL). El material bruto se purificó por ISCO (gradiente de sílice, columna de 4 g, CH₂Cl₂ al 95%-MeOH al 5%-NH₄OH al 0,1%) para dar el Producto en forma de un sólido blanquecino. A continuación, la base libre se convirtió en la sal HCl para dar el Producto final en forma de un sólido amarillo (24,6 mg, 0,055 mmol, 22%). LC-MS m/z = 371,5 (M + 1) (tiempo de retención = 1,86) LC-MS ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 17,4, 9,4 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 7,7, 5,1 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,78-3,61. (m, 9H), 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Síntesis de dihidrocloruro de 6-(2,4-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixxvii-a) (Compuesto 1744) Dihidrocloruro de 6-(2,4-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina, se sintetizó de una manera similar a la descrita para dihidrocloruro de 6-(2,3-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina sustituyendo el derivado de hidroxilo apropiado. Se obtuvo 6-(2,4-difluorofenil)-N-(3-metoxipropilo)-N-metil-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de la sal dihidrocloruro de ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,21-1,96 (m, 2H).

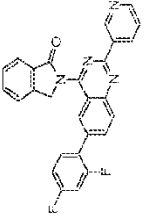
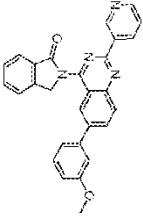
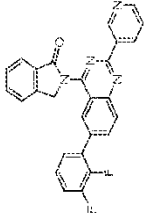
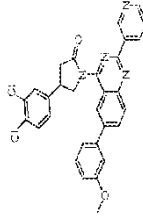
Esquema 91: Síntesis de compuestos de fórmula Ixxviii



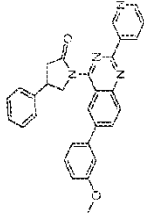
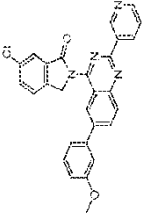
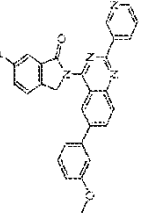
Método BE: 4-(3,4-diclorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-il)pirrolidin-2-ona (Ixxviii-a) A una mezcla de 4-cloro-6-(3-metoxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolina (40 mg, 0,12 mmol), 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,437 mmol) y Cs_2CO_3 (42 mg, 0,127 mmol) en tolueno seco (6 mL) se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 0,01 mmol) y Xantphos (10 mg, 0,02 mmol) bajo una nitrógeno atmósfera. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5: 4) para dar el Producto deseado en forma de un sólido amarillo. Se obtuvieron 14 mg del Producto deseado con un rendimiento del 22,5%. LCMS: tiempo de retención = 1,802 min, $[\text{MH}]^+ = 541,0, 543,0$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,73 (s, 1H), 9,05-9,04 (m, 1H), 8,86-8,85 (m, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,57-4,46 (m, 2H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,20-3,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

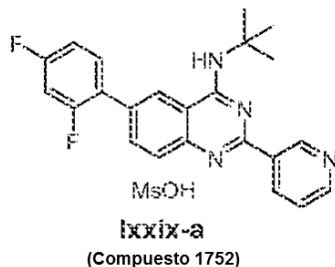
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Esquema 91**, reemplazando la 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-2-ona con la amida apropiada

Tabla 30:

Número	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1745			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.75 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H).	DMSO	95	Método BE	451.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1746			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.27 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).	DMSO	95	Método BE	445.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1747			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, 1H), 8.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.61 (s, 2H).	DMSO	95	Método BE	451.0, 452.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1748		2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.05 - 9.04 (m, 1H), 8.86 - 8.85 (m, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).	DMSO	95	Método BE	541.0, 543.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

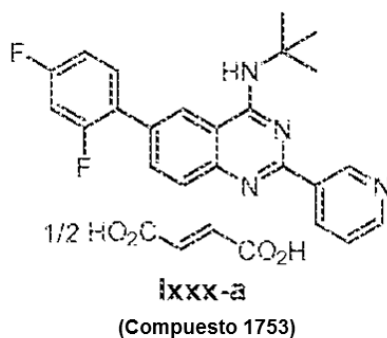
(continúa)

Número	Producto	Tipo sal	¹ H NMR	¹ H NMR Disolvente	Porcentaje pureza	Método de Acoplamiento	LCMS	Método LCMS
1749		2HCl	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.68 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.31 (m, 9H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 - 2.97 (m, 2H).	DMSO	95	Método BE	472.9 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1750			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.89 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	95	Método BE	479.0 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)
1751			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.74 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 3H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).	DMSO	95	Método BE	463.1 (M+1)	Método B (NH ₄ HCO ₃)

Esquema 91: Síntesis de metanosulfonato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixxix-a) (Compuesto 1752)

5 N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (1,51 g, 3,87 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (20 mL/20 mL). Se añadió ácido metanosulfónico (0,251 mL, 3,87 mmol) a la disolución. Los componentes volátiles se evaporaron *en vacío*. El residuo resultante se cristalizó en EtOH (30 mL) para dar 1,35 g metanosulfonato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo de color amarillo claro (72%). LCMS m/z = 391 (M + 1) (Método D) (Tiempo de retención = 1,91 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 9,01-8,83 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 2H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,59-7,43 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,66 (s, 9H).

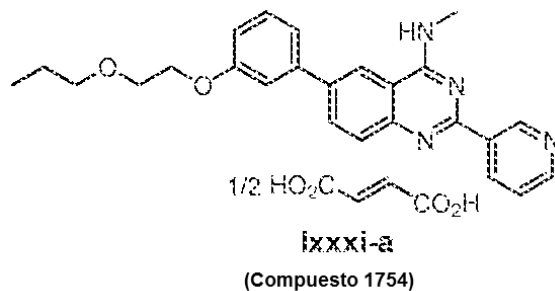
10

Esquema 92: Síntesis de fumarato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixxx-a) (Compuesto 1753)

15 N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (1,22 g, 3,12 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (20 mL/20 mL). Se añadió ácido fumárico (0,363 g, 3,12 mmol) a la disolución. La mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que se disolvió el ácido fumárico. Luego, los componentes volátiles se evaporaron *en vacío*. El sólido resultante se lavó con MeOH y se secó para dar 1,28 g de 1/2 fumarato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina en forma de un polvo amarillo claro (91%). LCMS m/z = 391 (M + 1) (Método D) (Tiempo de retención = 1,95 min). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13,14 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,82-8,65 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79-7,62 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 1,64 (s, 9H).

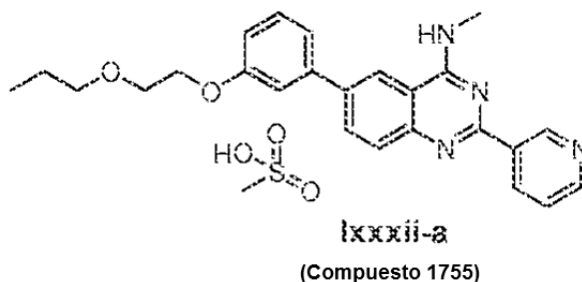
20

Esquema 93: Síntesis de fumarato de N-metil-6-(3-(2-propoxietoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (Ixxxi) (Compuesto 1.754)



Fumarato de N-metil-6-(3-(2-propoxietoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina se sintetizó de una manera similar a la descrita para fumarato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina. LCMS m/z = 415,5 (M + 1) (Método C (NH₄HCO₃) (tiempo de retención = 2,43 min). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 9,57 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48-7,24 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,36-4,05 (m, 2H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29-3,13 (m, 3H), 1,75 -1,51 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Esquema 94: Síntesis de metanosulfonato de N-metil-6-(3-(2-propoxietoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazotin-4-amina (lxxxii-a) (Compuesto 1755)



Metanosulfonato de N-metil-6-(3-(2-propoxietoxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina se sintetizó de una manera similar a la descrita para metanosulfonato de N-terc.-butil-6-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina. LCMS m/z = 415,5 (M + 1) (Método C (NH₄HCO₃) (tiempo de retención = 2,43 min). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 9,49 (s, 1H), 9,00-8,72 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0,5,1 Hz, 1H), 7,52-7,25 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 4,38-4,06 (m, 2H), 3,98-3,72 (m, 2H), 3,61-3,48 (m, 2H), 3,42 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,80-1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Prueba biológica:

Ensayos bioquímicos STEP46

Las diluciones en serie de compuestos se realizaron en 100% de DMSO y 1 uL de compuestos se dispensaron en placas de 384 pocillos de poliestireno negro (Corning, NY). Los compuestos se incubaron con 24 uL de tampón que contiene Hepes 50 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0,02%, enzima STEP46 1 ng/pocillo purificada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició por adición de 25 uL de DiFMUP (fosfato de 6,8-difluoro-4-metilumbeliferilo) (Invitrogen, CA) con una concentración final de 10 mM y se incubó a 27°C durante 90 min. La concentración final de DMSO es 2%. Las placas se leyeron con una intensidad de fluorescencia a una excitación/emisión de 360/460 nm utilizando un lector de placas PheraStar (BMG Labtech, NC).

Análisis de los datos

Los datos se expresaron como porcentaje de inhibición de la actividad enzimática (%). 0% de inhibición se define como las RFU (unidades relativas de fluorescencia) en la ausencia de compuestos y la inhibición de 100% se define

5 como RFU en ausencia de enzima STEP46. Los valores IC₅₀ de compuestos con actividad inhibitoria frente a STEP46 se determinaron mediante GraphPad Prism (versión 4.03) utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros. Algunos compuestos actúan como activadores. Para los compuestos que muestran activación enzimática STEP46, los datos se representan como porcentaje de inhibición pero con valores negativos a tres concentraciones representativas (25, 50 y 100 uM).

Los compuestos **1 a 1760** muestran ya sea la inhibición o activación de >50% a 100 uM, 50 o 25 uM.

Número	STEP IC50 (uM)	Número	STEP IC50 (uM)	Número	STEP IC50 (uM)	Número	STEP IC50 (uM)
73	++	327	++	391	++	427	++
295	++	329	+++	392	++	428	++
297	+	330	++	393	++	429	+++
300	+	332	+++	396	++	430	+++
303	++	333	+++	399	+++	431	+++
306	+	334	++	400	++	433	++
309	++	335	+++	403	++	434	++
312	+++	336	+++	407	++	435	+++
313	+++	337	+++	412	+++	436	++
314	++	339	++	415	++	437	++
315	++	341	++	416	+++	439	+++
316	+++	342	++	418	++	440	++
317	++	343	+	419	+++	441	++
318	++	344	++	421	+	442	+++
320	++	346	++	423	++	443	+++
322	+	348	++	424	++	444	+++
325	+++	352	++	425	++	445	+++
326	++	390	++	426	+	446	++

Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)
447	++	470	++	642	+++	663	+++
448	+++	471	++	643	+++	664	++
449	++	472	++	644	++	665	++
451	+++	473	++	645	++	666	+++
452	+++	474	++	647	++	667	+++
453	+++	629	++	648	++	668	+++
454	++	630	++	649	++	669	+++
455	++	631	++	650	+++	670	+++
456	+++	632	+++	651	+++	671	++
457	++	633	++	652	+++	672	++
458	+++	634	++	653	+++	673	++
459	+++	635	+++	655	+++	674	++
460	++	636	+	656	+++	675	+++
461	++	637	++	657	+++	676	+++
463	++	638	++	658	++	677	+
466	++	639	+++	660	+++	678	++
467	++	640	++	661	+++	679	+++
468	+++	641	+++	662	+++	680	++

Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)
681	++	699	+++	900	++	1150	+
682	++	700	+++	901	++	1151	++
683	++	701	++	923	++	1152	++
684	++	702	+++	932	++	1153	++
685	+++	703	+++	933	++	1155	++
686	+++	704	+++	934	+++	1157	++
687	+++	705	+++	962	+++	1158	++
688	+++	706	+++	1124	+++	1159	++
689	+++	707	+++	1125	++	1160	++
690	++	708	++	1126	++	1161	++
691	+++	709	+++	1140	+++	1165	+++
692	+++	846	++	1141	+++	1167	++
693	+++	847	+++	1142	++	1168	++
694	+++	884	+	1143	++	1171	++
695	+++	888	+	1144	++	1172	++
696	+++	889	++	1145	++	1173	+
697	++	896	+	1146	++	1176	++
698	+++	899	++	1148	++	1178	++

Número	STEP IC50 (μ M)		Número	STEP IC50 (μ M)		Número	STEP IC50 (μ M)		Número	STEP IC50 (μ M)	
1180	++		1204	+		1226	++		1324	++	
1181	++		1205	++		1227	++		1327	+	
1182	++		1206	++		1228	++		1328	+	
1183	++		1208	+		1229	++		1330	+	
1184	++		1211	+		1230	++		1332	++	
1185	++		1212	++		1234	++		1333	+	
1186	++		1213	++		1237	++		1334	+	
1187	+++		1214	++		1238	++		1335	++	
1188	++		1215	+++		1239	++		1336	++	
1191	++		1216	+++		1248	++		1337	++	
1192	++		1217	++		1279	++		1339	++	
1193	++		1218	++		1280	++		1340	++	
1194	+++		1219	++		1281	+++		1341	++	
1198	++		1220	+		1282	++		1346	++	
1200	++		1221	+		1283	+		1348	+	
1201	++		1222	++		1284	++		1350	++	
1202	++		1223	+++		1285	+		1351	++	
1203	++		1225	++		1286	++		1352	+	

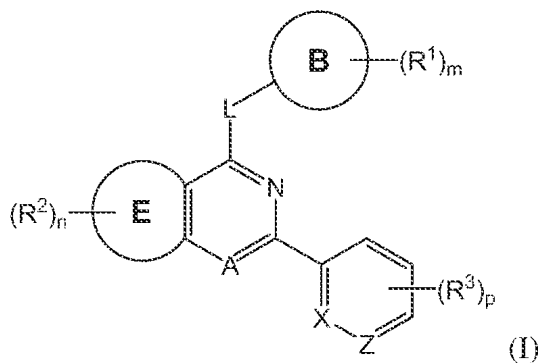
Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)	Número	STEP IC50 (μ M)
1353	++	1374	++	1410	++	1448	++
1354	++	1375	++	1411	+	1449	+
1356	++	1376	++	1412	++	1450	++
1357	++	1380	++	1413	++	1451	++
1358	++	1381	++	1414	++	1452	+++
1359	++	1382	+++	1415	+	1453	++
1360	++	1391	+	1416	++	1454	+
1361	+	1395	++	1419	++	1455	++
1362	++	1396	++	1420	++	1456	++
1363	++	1400	++	1422	++	1458	+
1364	++	1401	++	1423	+	1467	++
1365	++	1402	++	1424	+	1497	++
1366	++	1403	+	1425	++	1516	+
1369	++	1404	+	1430	++	1601	++
1370	++	1406	++	1437	++	1611	++
1371	++	1407	++	1445	++	1680	++
1372	++	1408	++	1446	++		
1373	++	1409	++	1447	+		

Clave	
+	IC ₅₀ > 10 μ M
++	IC ₅₀ 1-10 μ M
+++	IC ₅₀ < 1 μ M

Habiendo descrito así varios aspectos de al menos una realización de esta invención, se ha de apreciar que diversas alteraciones, modificaciones y mejoras se les ocurrirán fácilmente a los expertos en la técnica. Tales alteraciones, modificaciones y mejoras están destinadas a ser parte de esta descripción, y están destinadas a estar dentro del alcance de la invención. En consecuencia, la descripción anterior y los dibujos son sólo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo,
en donde:

A es CH o N;

B es fenilo, dihidroindenilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzodioxinilo, cromenilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahydroquinolinilo, dihidroquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinazolinilo, indolinilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, isoindolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzodioxolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, tetrahydrobenzotienilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo o piridilo;

m es 1, 2, 3 ó 4;

E es fenilo, tienilo o pirrolilo;

cuando E es fenilo, n es 1 ó 2, y cuando E es tienilo o pirrolilo, n es 0 ó 1;

L es NR⁵;

uno de X y Z es N y el otro es CH;

p es 0, 1 ó 2;

R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcóxialquilo, -CN, oxo, -NO₂, -C(Y)NR^bR^{b'}, -NR^cC(Y)R^{c'}, -SO₂NR^bR^{b'}, -OR^d o -S(O)_qR^f;

R² es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, tiomorfolinilalquilo, pirrolidinilalquilo, morfolinilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, sililoxialquilo, -CN, -NO₂, -C(O)OR^a, -C(Y)NR^bR^{b'}, -NR^bR^{b'}, -OR^d, -C(Y)R^e o -S(O)_qR^f;

R³ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo -NR^bR^{b'} u -OR^d;

R⁵ es hidrógeno;

Y es O o S;

q es 1 ó 2 y

cada uno de R^a, R^b, R^{b'}, R^c, R^{c'}, R^d, R^e y R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, dihidroindenilo, morfolinilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, fenilalquilo, tienilalquilo, piridilalquilo, tetrahidropirranilalquilo, dihidroindenilalquilo, tetrahydrofurilalquilo, hidroxialquilo, morfolinilalquilo, pirrolidinilalquilo, dialquilaminoalquilo, piperidilalquilo, benzodioxolilalquilo, dihidrobenzodioxinilalquilo, cicloalquil C₃-C₈-alquilo, haloalquilo o alcóxialquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde

A es N;

B es fenilo o pirrolilo;

m es 1, 2 ó 3;

E es fenilo;

n es 1 ó 2; y

p es 0 ó 1;

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal del mismo, en donde

m es 1 ó 2;

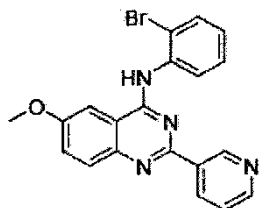
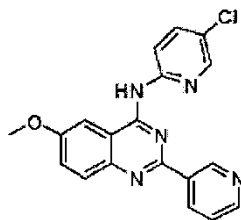
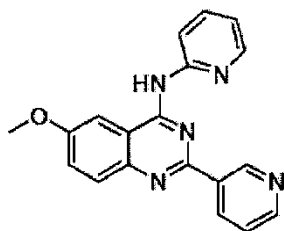
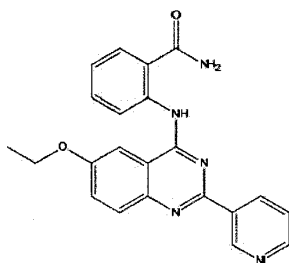
p es 0;

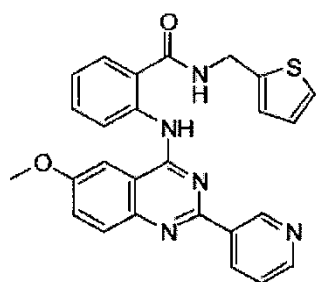
R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo, haloalcoxi, -CN, NO₂, -C(Y)NR^bR^{b'}, -NR^cC(Y)R^{c'}, -SO₂NR^bR^{b'}, -OR^d o -S(O)_qR^f; y
R² es -OR^d.

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde R² es -OR^d, en donde R^d es alquilo C₁-C₈; y cada uno de R^b, R^{b'}, R^c, R^{c'}, R^d y R^f es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, dihidroindenilo, tetrahidropiranilo, fenilalquilo, tienilalquilo, tetrahidropiranilalquilo, dihidroindenilalquilo o haloalquilo.

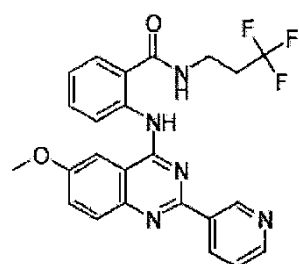
10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo, en donde R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo, haloalcoxi, -C(Y)NR^bR^{b'} u -OR^d; y cada uno de R^b, R^{b'}, R^d y R^f es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o haloalquilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

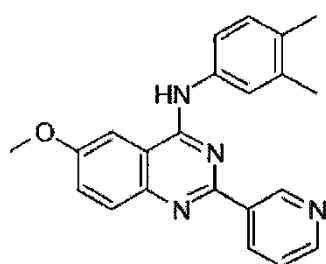




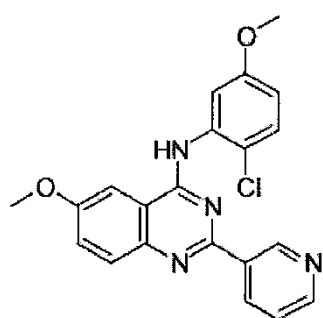
,



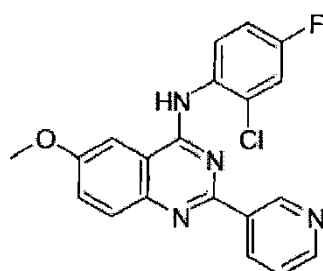
,



,

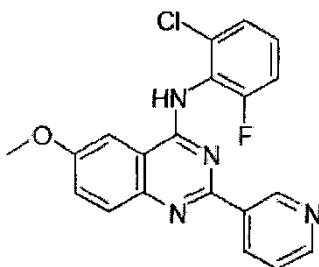


,



,

y



7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo como un ingrediente activo y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para uso en tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia; esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; perturbación emocional; trastorno psicótico; trastorno del estado de ánimo; trastorno bipolar de tipo I; 10 trastorno bipolar de tipo II; depresión; depresión endógena; depresión mayor; depresión melancólica y refractaria; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; ataque de pánico; trastorno de pánico; agorafobia; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de estrés agudo; histeria; trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno facticio; trastorno disociativo; disfunción sexual; trastorno del deseo sexual; trastorno de la excitación sexual; 15 disfunción eréctil; anorexia nerviosa; bulimia nerviosa; trastorno del sueño; trastorno de adaptación; abuso de alcohol; intoxicación alcohólica; adicción a fármacos; intoxicación por estimulantes; narcotismo; anhedonia; anhedonia iatrogénica; anhedonia de una causa psíquica o mental; anhedonia asociada con la depresión; anhedonia asociada con la esquizofrenia; delirio; deterioro cognitivo; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas; deterioro cognitivo provocado por la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas; 20 deterioro cognitivo de la esquizofrenia; deterioro cognitivo provocado por esquizofrenia refractaria, intratable o crónica; vómitos; cinetosis; obesidad; migraña; dolor (molestia); retraso mental; trastorno de autismo (autismo); trastorno de Tourette; trastorno de tics; déficit de atención/trastorno hiperactivo; trastorno en la conducta; y síndrome de Down.
- 25 10. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un soporte farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como un fármaco.
- 30 12. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia o déficit cognitivo.
13. Una combinación de un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de un trastorno que se beneficiaría de la modulación de STEP.
- 35 14. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional es un antipsicótico atípico.

15. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en aripiprazol, clozapina, ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida, asenapina, iloperidona, melperona, paliperidona, perospirona, sertindol y sulpirida.
- 5 16. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional es un antipsicótico típico.
17. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en haloperidol, molindona, loxapina, tioridazina, molindona, tiotixeno, pimozida, flufenazina, trifluoperazina, mesoridazina, clorprotixeno, clorpromazina, perfenazina, triflupromazina y zuclopentixol.
- 10 18. Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un soporte aceptable.
19. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un soporte farmacéuticamente aceptable