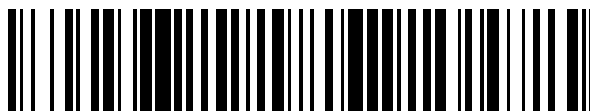


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 048**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015** **PCT/IB2015/059843**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16103155**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015** **E 15820637 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019** **EP 3237418**

54 Título: **Compuestos de triazolopirimidina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

23.12.2014 WO PCT/CN2014/094644
23.11.2015 WO PCT/CN2015/095320

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHAN, HO MAN;
GU, XIANG-JU JUSTIN;
HUANG, YING;
LI, LING;
MI, YUAN;
QI, WEI;
SENDZIK, MARTIN;
SUN, YONGFENG;
WANG, LONG;
YU, ZHENG TIAN;
ZHANG, HAILONG;
ZHANG, JI YUE (JEFF);
ZHANG, MAN;
ZHANG, QIONG y
ZHAO, KEHAO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 722 048 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 de triazolopirimidina y usos de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

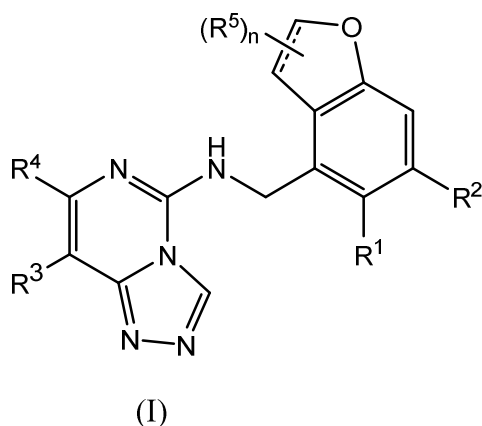
La presente descripción se refiere a compuestos de triazolopirimidina, composiciones que comprenden tales compuestos, y su uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el Complejo Represivo de Polycomb 2 (PRC2).

ANTECEDENTES

Las proteínas del grupo Polycomb (PcG) son enzimas que modifican la cromatina que están reguladas de manera anormal en muchos cánceres humanos. El Complejo Represivo de Polycomb 2 (PRC2), que incluye SUZ12 (supresor de zeste 12), EED (desarrollo del ectodermo embrionario) y la subunidad catalítica, EZH2 (potenciador de homólogo zeste 2), reprime los genes mediante la metilación de la lisina 27 del núcleo de la histona H3 (H3K27me3) en y alrededor de las regiones promotoras de los genes diana. PRC2 es el componente fundamental de la maquinaria celular implicada en la regulación epigenética de la transcripción de genes y desempeña una función fundamental en el desarrollo y en la diferenciación y regeneración de tejidos. Aunque EZH2 es la subunidad catalítica, PRC2 requiere al menos EED y SUZ12 para su actividad de metiltransferasa. EED, SUZ12 y EZH2 se sobreexpresan en muchos cánceres, incluyendo, pero no limitado al cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular y etc. Mutaciones que activan EZH2 se han identificado en pacientes con DLBCL (linfoma de células B grandes difusas) y pacientes con FL (linfoma folicular). La inhibición de la actividad de metiltransferasa PRC2 por los compuestos que compiten con el cofactor S-adenosil metionina (SAM) en DLBCL invierte la metilación de H3K27, reactiva la expresión de los genes diana e inhibe el crecimiento/proliferación tumoral. Por lo tanto, PRC2 proporciona una diana farmacológica para DLBCL y otros cánceres. En particular, existe la necesidad de pequeñas moléculas que inhiben la actividad de PRC2. La presente invención satisface esta necesidad. El documento WO 03/044021 divulga compuestos útiles en el tratamiento del cáncer mediante la modulación de interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α . El documento WO 2014/144747 divulga compuestos como inhibidores de la actividad de PRC2 a través del direccionamiento a la subunidad EZH2.

COMPENDIO

La presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y n son como se definen en el presente documento, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, o solvatos de los mismos, que son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PRC2.

La presente divulgación también proporciona procesos y productos intermedios para la fabricación de los compuestos de la presente descripción.

La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente descripción y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede además comprender al menos un agente terapéutico adicional. De particular interés son los agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, y sus combinaciones.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2.

5 La presente descripción proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico opcionalmente con un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente descripción y el segundo agente terapéutico es un agente terapéutico de otro tipo.

10 Ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2 incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y la vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales, incluyendo neuroblastoma, schwannoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer cervical, cáncer de colon, melanoma, cáncer del endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cáncer de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos, y sarcomas de tejidos blandos tales como rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

20 La presente descripción proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico opcionalmente con un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un inhibidor de EED y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico; en donde las enfermedades o trastornos se seleccionan a partir del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno y carcinoma hepatocelular.

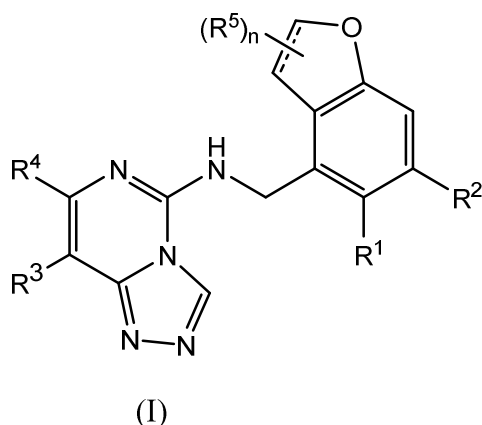
25 Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente descripción, o en combinación con uno o más, preferiblemente de uno a dos agente(s) diferentes, simultánea o secuencialmente.

Otras características y ventajas de la presente descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 I. COMPUESTOS

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

==== es un enlace sencillo o un enlace doble;

35 R¹ y R² son independientemente H o halógeno;

R³ se selecciona independientemente de: halógeno, fenilo, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dichos fenilo y heteroarilo son sustituidos por 0-3 R^{3A};

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo

C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, R^{3C}, -OR^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -NHC(=O)R^{3D}, -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₄), y -CR^{3C}R^{3E}R^{3G};

- 5 R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NR^eR^f, alcoxilo C₁-C₄, -C(=O)NR^eR^f, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterocicloalquilo es sustituido por 0-2 R^c;

cada R^{3C} se selecciona independientemente de: cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^a, O, y S(O)_p; en donde cada fracción es sustituida por 0-2 R^c;

cada R^{3D} se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₄ y R^{3C};

- 10 R^{3E} y R^{3G} son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C₁-C₄;

cada R^{3F} se selecciona independientemente de: H y alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^d;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R⁵ se selecciona independientemente de OH y alquilo (C₁-C₄);

- 15 cada R^a se selecciona independientemente de: H, →O, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, y bencilo;

R^b se selecciona independientemente de: halógeno, OH y alcoxilo (C₁-C₄);

cada R^c se selecciona independientemente de: =O, halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, y haloalcoxilo C₁-C₄;

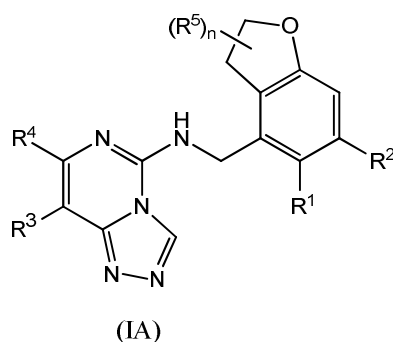
R^d se selecciona independientemente de: OH y NR^eR^f;

- 20 R^e y R^f son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C₁-C₄;

cada p es independientemente seleccionada de 0, 1 y 2; y

m y n son, en cada ocurrencia, independientemente seleccionados de 0 y 1.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (IA):



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto; en donde:

R¹ y R² son independientemente H o halógeno;

R³ se selecciona independientemente de: halógeno, fenilo, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dichos fenilo y heteroarilo son sustituidos por 0-3 R^{3A};

- 30 cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, R^{3C}, -OR^{3C}, -C(=O)R^{3D}, NR^{3E}R^{3F}, -C(=O)NR^{3E}R^{3F}, -NHC(=O)R^{3D}, -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₄), y -CR^{3C}R^{3E}R^{3G};

- 35 R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NR^eR^f, alcoxilo C₁-C₄, -C(=O)NR^eR^f, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en el que dicho heterocicloalquilo es sustituido por 0-2 R^c;

cada R^{3C} se selecciona independientemente de: cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, y un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^a , O, y $S(O)_p$; en donde cada fracción es sustituida por 0-2 R^c ;

cada R^{3D} se selecciona independientemente de: alquilo C_1-C_4 y R^{3C} ;

5 R^{3E} y R^{3G} son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C_1-C_4 ;

cada R^{3F} se selecciona independientemente de: H y alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^d ;

R^4 se selecciona independientemente de: H, halógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es independientemente alquilo C_1-C_4 ;

10 cada R^a se selecciona independientemente de: H, $\rightarrow O$, alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 , y bencilo;

R^b se selecciona independientemente de: halógeno, OH y alcoxilo C_1-C_4 ;

cada R^c se selecciona independientemente de: $=O$, halógeno, OH, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , y haloalcoxilo C_1-C_4 ;

R^d se selecciona independientemente de: OH y NR^eR^f ;

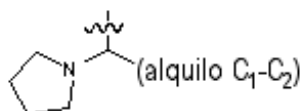
15 R^e y R^f son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C_1-C_4 ;

cada p es independientemente seleccionada de 0, 1 y 2; y

m y n son, en cada ocurrencia, independientemente seleccionados de 0 y 1.

En un segundo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto; en donde:

20 cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m$ -(alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , R^{3C} , $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NHR^{3F}$, $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_1-C_4),



-O-cicloalquilo C_3-C_6 , y ;

25 R^a se selecciona independientemente de: H, $\rightarrow O$, alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ (alquilo C_1-C_4), $-CO_2$ (alquilo C_1-C_4), cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^4 es H;

m es independientemente seleccionada de 0 y 1; y

n es 0.

30 En un tercer aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer o segundo aspecto; en donde:

R^1 es independientemente H o F;

R^2 es H; y

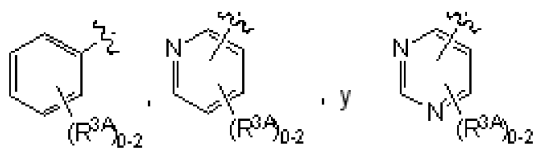
R^3 se selecciona independientemente de: fenilo, y un heteroarilo de 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y NR^a ; en donde dichos fenilo y heteroarilo son sustituidos por 0-3 R^{3A} .

35 En un cuarto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer, segundo y tercer aspecto; en donde:

R^3 se selecciona independientemente de: fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo; en donde cada fracción es sustituida por 0-3 R^{3A} .

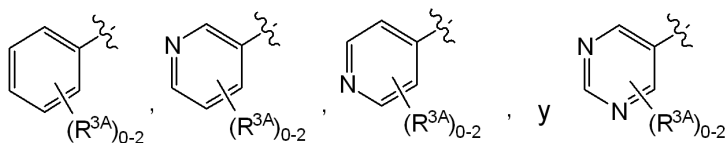
40 En un quinto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a cuarto aspecto; en donde:

R^3 se selecciona independientemente de:

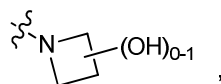


En un sexto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a quinto aspecto; en donde:

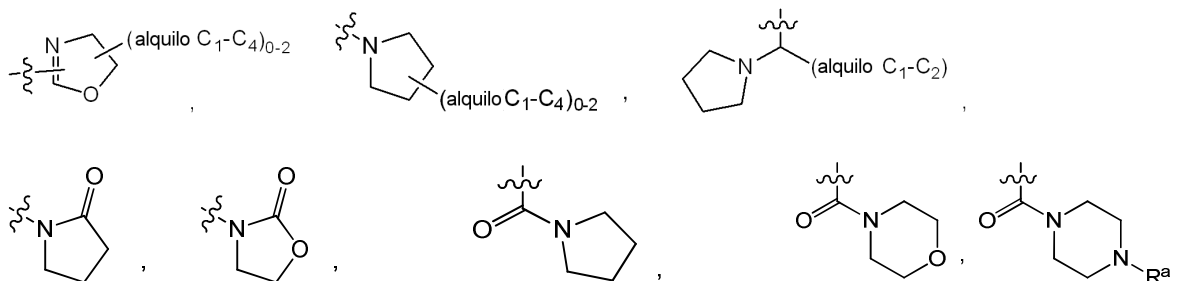
R^3 se selecciona independientemente de:



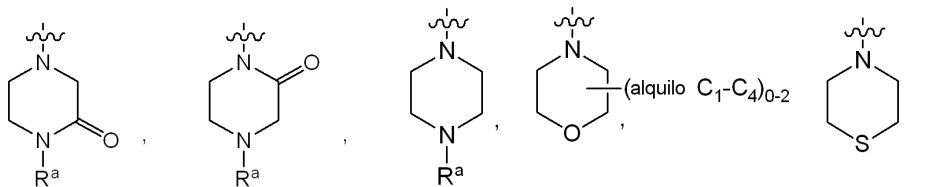
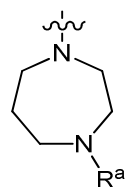
5 cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, -(O)_m-(alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -CH₂NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂R^{3D}, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH), -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₄),



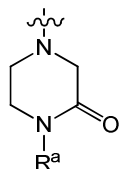
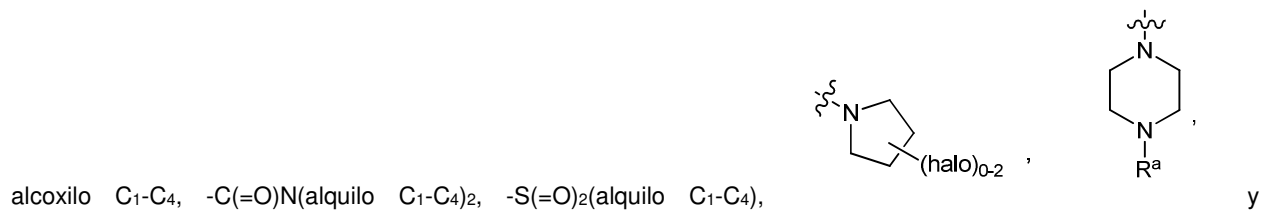
NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆,



10

 y 

R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂,

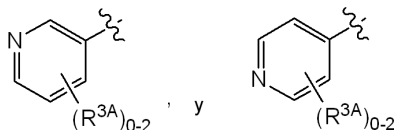


;

R^{3D} se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₄ y 1H-piperidin-4-ilo; y

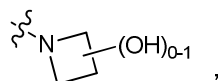
5 cada R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

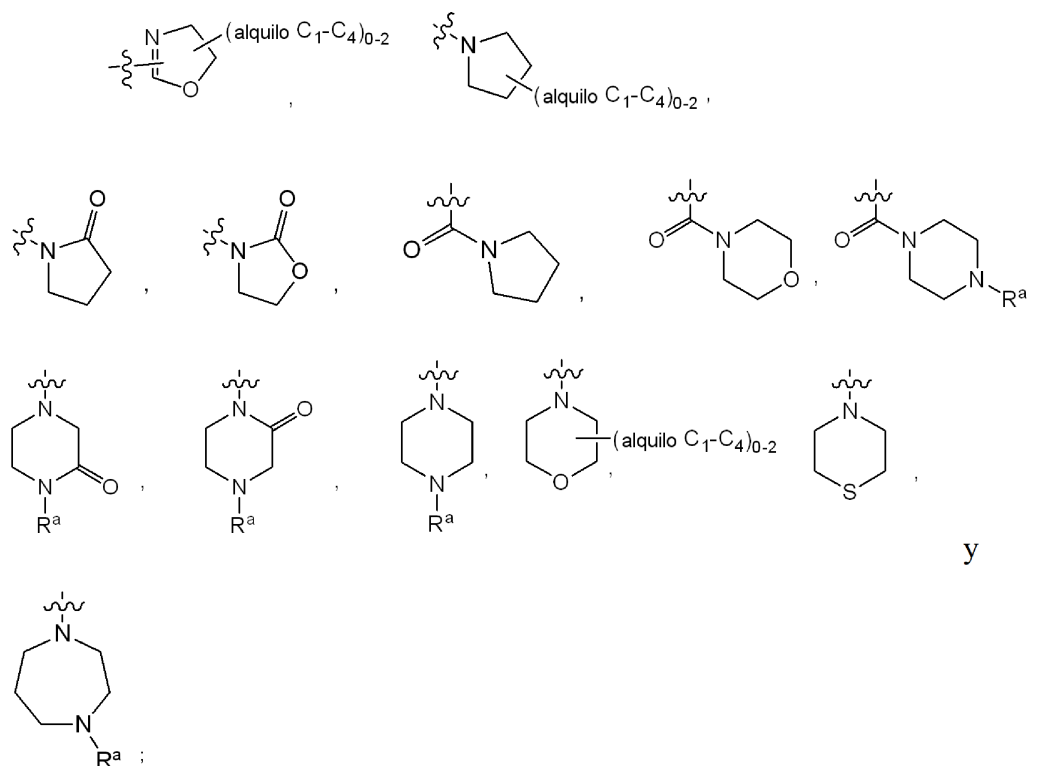
En un séptimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a sexto aspecto; en donde:



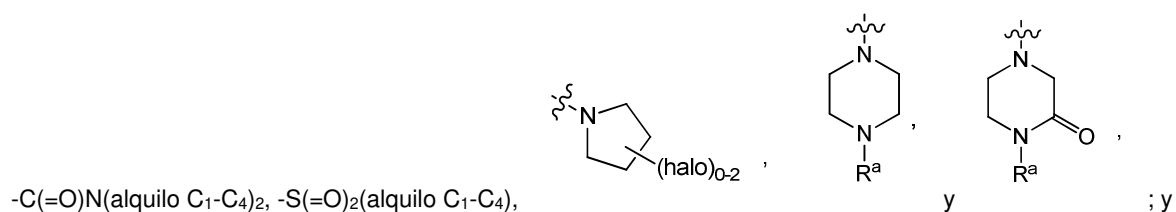
R³ se selecciona independientemente de: ;

10 cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, -(O)_m-(alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -CH₂NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), NH₂, NH(alquilo C₁-C₄), N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆,





R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxilo C₁-C₄,

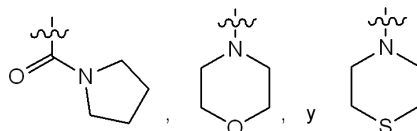


-C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄),

5 cada R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

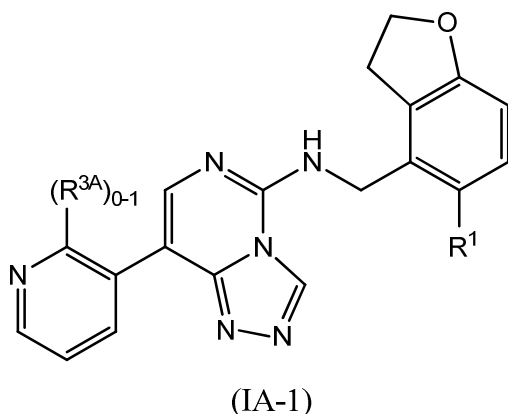
En un octavo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspecto; en donde:

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: F, Cl, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(=O)CH₃,



10 -S(=O)₂CH₃, NH₂, ciclopropilo,

En un noveno aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (IA-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores; en donde:

R¹ es independientemente H o F; y

R^{3A} se selecciona independientemente de: F, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, y -OCH₃.

5 En un décimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer o segundo aspecto; donde:

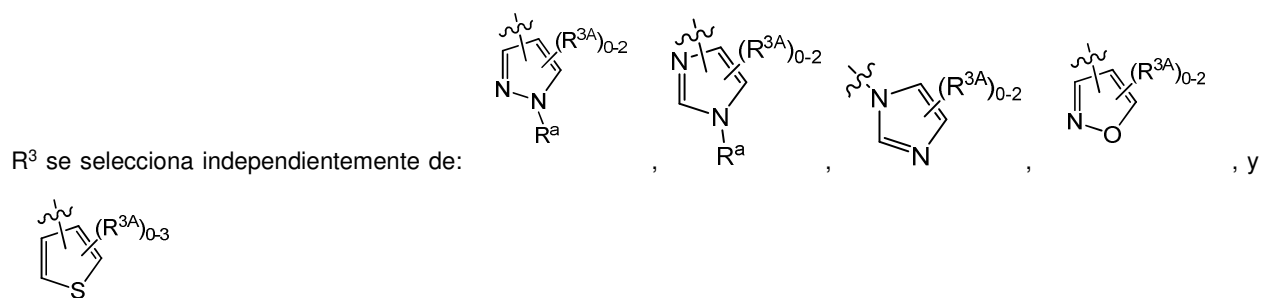
R¹ es independientemente H o F;

R² es H;

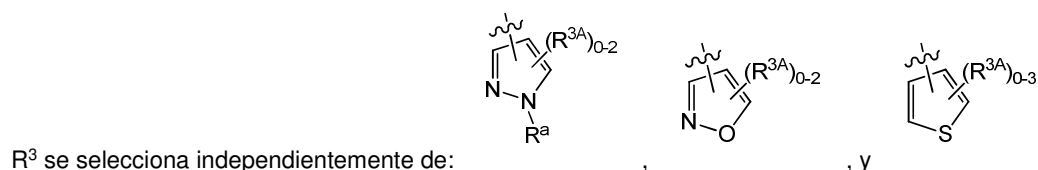
R³ se independientemente un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en donde dicho heteroarilo es sustituido por 0-3 R^{3A}; y

10 R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, y bencilo.

En un undécimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer, segundo y décimo aspecto; en donde:



15 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer, segundo y décimo aspecto; en donde:



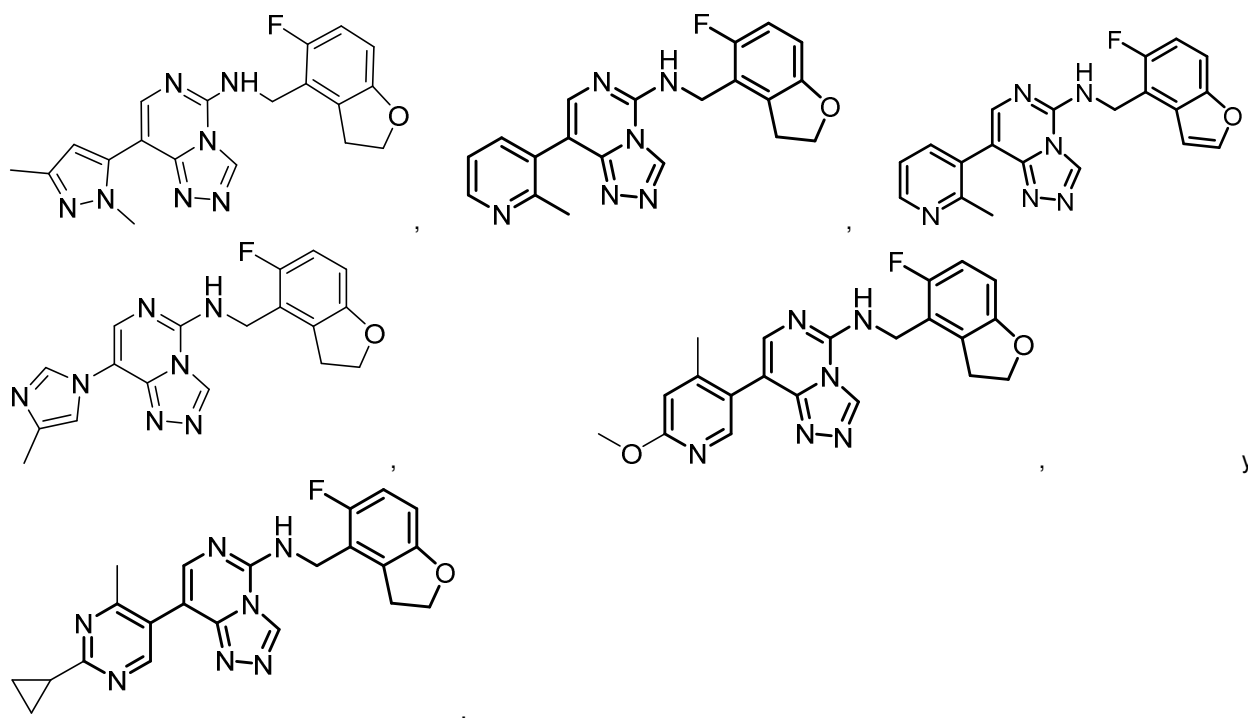
En un duodécimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) (IA), o (IA-1), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

R¹ es F.

En un décimotercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos presentados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los compuestos de los Ejemplos 1 a 245.

En un décimocuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es 8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 1, en donde el compuesto es 8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 2, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 5, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es 8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 8, en donde el compuesto es 8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 207 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde el compuesto es N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

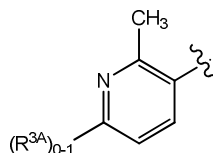
En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 207, en donde el compuesto es N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

- 5 En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 233 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto del Ejemplo 233, en donde el compuesto es N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina.

- 10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de cualquier lista predeterminada de compuestos dentro del alcance del decimotercer aspecto.

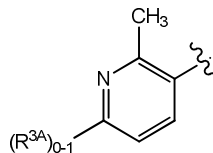
En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspectos, en donde:



R^3 es independientemente ; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , $-CON(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y cicloalquilo C_3-C_6 .

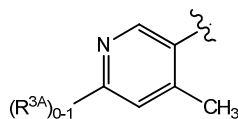
- 15 En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspectos, en donde:



R^3 es independientemente ; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: CH_3 , OCH_3 , $-CON(CH_3)_2$, $-S(=O)_2(CH_3)$, y ciclopropilo.

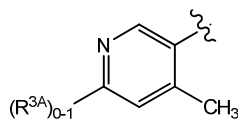
En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspectos, en donde:



R^3 es independientemente ; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , y cicloalquilo $-O-C_3-C_6$.

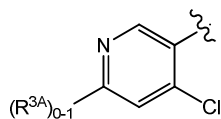
En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspectos, en donde:



R^3 es independientemente ; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-OCHF_2$, y $-O$ -ciclopropilo.

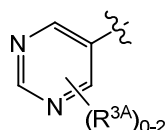
En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a séptimo aspectos, en donde:



R^3 es independientemente ; y

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , y cicloalquilo $-O-C_3-C_6$.

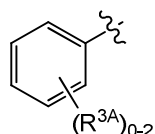
En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a sexto aspectos, en donde:



5 R^3 es independientemente ; y

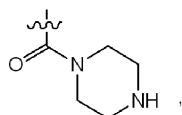
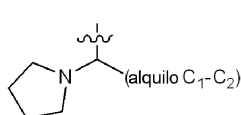
cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , N(alquilo C_1-C_4)₂, y cicloalquilo C_3-C_6

En otra modalidad, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer a sexto aspectos, en donde:

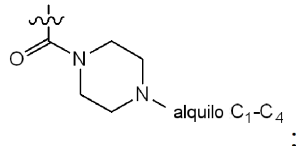


10 R^3 es independientemente ;

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m$ -(alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , $C(=O)NH_2$, $-S(=O)_2R^{3c}$, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 OH), $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_1-C_4),



y

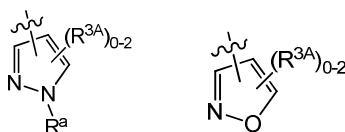


;

15 R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NH_2 , N(alquilo C_1-C_4)₂, y $-S(=O)_2$ (alquilo C_1-C_4); y

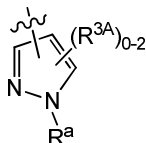
R^{3c} se selecciona independientemente de: alquilo C_1-C_4 y 1H-piperidin-4-ilo.

En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer, segundo, décimo, y undécimo aspecto; en donde:



R^3 se selecciona independientemente de: y .

20 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance entre cualquiera del primer, segundo, décimo, y undécimo aspecto; en donde:



R³ es independientemente ;

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, y haloalcoxilo C₁-C₄;

5 R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^b, y cicloalquilo C₃-C₆; y

R^b se selecciona independientemente de: OH y alcoxilo C₁-C₄.

En otra modalidad, los compuestos de la presente descripción tienen valores Cl₅₀ ≤ 5 μM, usando los ensayos de unión EED Alphascreeen, LC-MS y/o ELISA descritos en la presente, preferiblemente, valores Cl₅₀ ≤ 1 μM, más preferiblemente, valores Cl₅₀ ≤ 0,5 μM, incluso más preferiblemente, los valores Cl₅₀ ≤ 0.1 μM.

10 II. OTRAS MODALIDADES

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra modalidad, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2.

20 En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica como se define anteriormente que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente divulgación.

25 En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto intermedio para preparar un compuesto de la presente divulgación.

En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto de la presente descripción, para su uso en terapia, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente descripción y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

30 En otra modalidad, la presente divulgación proporciona un compuesto de la presente descripción, para su uso en terapia, para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente descripción y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

35 En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente divulgación, solos, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente descripción y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente descripción y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico.

40 En otra modalidad, la presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente descripción y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

45 En otra modalidad, la presente descripción proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en terapia.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una combinación de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo o por separado en terapia.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente descripción y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2. El compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados mediados por EED y/o PRC2 incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y la vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales, incluyendo neuroblastoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer cervical, cáncer de colon, melanoma, cáncer del endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeal, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cáncer de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos, y sarcomas de tejidos blandos seleccionados de rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico opcionalmente con un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un inhibidor de EED y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico; en donde las enfermedades o trastornos se seleccionan a partir del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno y carcinoma hepatocelular.

En otra modalidad, el o los agentes terapéuticos adicionales utilizados en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan a partir de uno o más, preferiblemente uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, y combinaciones de los mismos.

Varias modalidades (enumeradas) de la divulgación se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales de la presente invención. También se entiende que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente.

Otras características de la presente divulgación deberán ser evidentes en el curso de las descripciones anteriores de modalidades de ejemplo que se proporcionan para la ilustración de la divulgación y no se pretende que sean limitativas de la misma.

III. DEFINICIONES

Los términos generales utilizados en la presente antes y después preferiblemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario, donde más términos generales siempre que se usen pueden, independientemente unos de otros, ser reemplazados o no por definiciones más específicas, definiendo así modalidades más detalladas de la invención.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.*, "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

El término "un," "una," "el" y términos similares se utilizan en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroátomos" se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarbón de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo C_1 - C_{10} " o "alquilo C_1 a C_{10} " se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal, o ramificado que contiene 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, heptilo, y similares).

El término "alquileño" se refiere a un grupo alquilo divalente. Por ejemplo, el término "alquileño C₁-C₆" o "alquileño C₁ a C₆" se refiere a un grupo alifático divalente, lineal, o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH(CH₃)CH₂-), n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, terc-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno y similares).

El término "alcoxilo" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como -O-R o -OR, en donde el R representa el grupo alquilo. "Alcoxilo C₁-C₆" o "alcoxilo C₁ a C₆" pretende incluir grupos alcoxilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Grupos alcoxilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo e isopropoxilo), y t-butoxilo. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxilo" representa un grupo alquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

"Haloalquilo" pretende incluir ambos grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido por uno o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir ambos grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido por uno o más átomos de flúor.

"Haloalcoxilo" representa un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxilo C₁-C₆" o "haloalcoxilo C₁ a C₆" pretenden incluir grupos haloalcoxilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de haloalcoxilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, y pentafluoroetoxilo. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxilo" representa un grupo haloalquilo como se define anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometilo-S-, y pentafluoroetilo-S-.

El término "oxo" o -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo. Por ejemplo, una cetona, aldehído, o parte de un ácido, éster, amida, lactona, o grupo lactamo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que está totalmente hidrogenado, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. "Cicloalquilo C₃-C₈" o "cicloalquilo C₃ a C₈" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo.

El término "arilo" se refiere a fracciones carbocíclicas aromáticas de 6 a 10 miembros que tienen un sistema anular único (ej., fenilo) o fusionado (ej., naftaleno). Un grupo arilo típico es un grupo fenilo.

El término "bencilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo metilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo fenilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo, como se define en esta solicitud, siempre que uno o más carbonos de anillo indicados, se reemplacen por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, carbobenciloxilo, p-metoxibencil carbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo, benzoilo, bencilo, p-metoxi-bencilo, p-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxibencilo, y similares). Por ejemplo, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye epoxilo, aziridinilo, azetidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,4-dioxo-8-aza-espiro [4.5]dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfanomorfolino, sulfonomorfolino, octahidropirrol[3,2-b]pirrolilo, y similares.

El término "heterociclo parcialmente saturado" se refiere a un anillo no aromático que es parcialmente hidrogenado y puede existir como un anillo sencillo, anillo bicíclico (incluyendo anillos fusionados). A menos que se especifique lo contrario, dicho anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de -O-, -N=, -NR-, y -S-, (Preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos). Anillos parcialmente heterocíclicos saturados incluyen grupos tales como dihidrofuranilo, dihidrooxazolilo, dihidropiridinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo y similares. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico es fusionado con un anillo arilo o heteroarilo (ej., 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo(o 2,3-dihidroindolinilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo, y similares).

El término "heterociclo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo no aromático que es parcial o completamente hidrogenado y puede existir como un único anillo, anillo bicíclico (incluyendo anillos fusionados) o un anillo espiral. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico generalmente es un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 o 2 heteroátomos) independientemente seleccionados de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Cuando se usa el término "heterociclo parcial o completamente saturado", se pretende incluir "heterocicloalquilo", y "heterociclo parcialmente saturado". Ejemplos de anillos espirales incluyen 2,6-

diazaspiro[3.3]heptanilo, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo, y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a fracciones aromáticas que contienen al menos un heteroátomo (ej., oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros (ej., pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzopiranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoaxazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo, y similares.). La fracción heteroaromática puede constar de un sistema anular único o fusionado. Un anillo heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema anular fusionado de heteroarilo típico es un sistema anular de 9 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. El sistema anular fusionado de heteroarilo puede constar de dos anillos heteroarilo fusionados juntos o un heteroarilo fusionado a un arilo (ej., fenilo).

Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir "heterocicloalquilo", "heterociclo parcial o totalmente saturado", "heterociclo parcialmente saturado", "heterociclo totalmente saturado" y "heteroarilo".

El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente, tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺, donde n=0-4, m=0-4 y m+n=4) y similares.

Cuando se utiliza un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se conoce en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo diferente a hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las fracciones aromáticas. Cuando un sistema de anillo (ej., carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido por un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Enlaces dobles de anillo, como se utiliza en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

En casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente descripción, éstos pueden convertirse en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta divulgación. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N → O).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra un grupo que es sustituido por 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar no sustituido o sustituido por hasta tres grupos R y en cada aparición R se selecciona independientemente a partir de la definición de R. Por ejemplo, con referencia al primer aspecto, esto se aplica a 0-3 R^{3A} en la definición de R³, de tal manera que cuando R³ es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estos grupos son ya sea no sustituidos (no sustituidos por R^{3A}) o sustituidos por uno, dos o tres grupos R^{3A} que están independientemente seleccionados en cada aparición a partir de las definiciones dadas para R^{3A}. Esto se aplica de manera similar a las definiciones de 0-2 R^c en las definiciones R^{3B} y R^{3c}, y a 0-1 R^d en la definición de R^{3F}.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo al cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Como una persona con experiencia ordinaria en la técnica sería capaz de entender, por ejemplo, un grupo de cetona (-CH-C=O) en una molécula puede tautomerizarse a su forma de enol (-C=C-OH). Por lo tanto, esta descripción pretende cubrir todos los tautómeros posibles incluso cuando una estructura representa sólo uno de ellos.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y / o toxicológicamente, con otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" o "compuestos de la presente divulgación" se refiere a compuestos de la Fórmula (I), (IA) o (IA-1), así como estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros, enantiómeros y racematos), isómeros geométricos, isómeros conformacionales (que incluyen rotámeros y astropisómeros), tautómeros, compuestos isotópicamente marcados (que incluyen sustituciones de

deuterio), y fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando una fracción que es capaz de formar una sal está presente, entonces, las sales se incluyen también, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Se reconocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica que los compuestos de la presente divulgación pueden contener centros quirales y como tal pueden existir en diferentes formas isoméricas. Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos.

- 10 Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Cuando se designa la estereoquímica de los compuestos de la presente invención, un único estereoisómero con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales se designa utilizando el sistema RS convencional (por ejemplo, (1S, 2S)); un único estereoisómero con configuración relativa conocida pero configuración absoluta desconocida se designa con asteriscos (por ejemplo, (1R*, 2R*)); y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS, 2RS) como una mezcla racémica de (1R, 2R) y (1S, 2S); (1RS, 2SR) como una mezcla racémica de (1R, 2S) y (1S, 2R)). Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Alternativamente, los compuestos resueltos pueden ser definidos por los respectivos tiempos de retención para los enantiómeros / diastereómeros correspondientes por medio de HPLC quiral.

- 25 Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden por lo tanto dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Los isómeros geométricos pueden ocurrir cuando un compuesto contiene un doble enlace o alguna otra característica que proporciona a la molécula una cierta cantidad de rigidez estructural. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-.

- 30 Los isómeros conformacionales (o confórmeros) son isómeros que pueden diferir en las rotaciones sobre uno o más enlaces. Los rotámeros son confórmeros que difieren en la rotación sobre un solo enlace.

El término "atropisómero" se refiere a un isómero estructural con base en quiralidad axial o planar que resulta de la rotación restringida en la molécula.

- 35 A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la presente invención incluyen todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Los isómeros (R) - y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales (por ejemplo, separados en la SFC quiral o columnas de cromatografía HPLC, como CHIRALPAK® y CHIRALCEL® disponible en DAICEL Corp. utilizando el disolvente o la mezcla apropiada de disolventes para lograr una buena separación).

- 40 Los compuestos presentes pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse mediante la resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procedimientos utilizados para preparar los compuestos de la presente descripción y los intermedios hechos allí se consideran parte de la presente descripción. Cuando los productos enantioméricos o diastereoméricos son preparados, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada.

- 45 Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente divulgación se obtienen ya sea en forma de sal o libre (neutral). Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la descripción. Si así se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o ácido libre se pueden convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente divulgación se puede separar en los isómeros individuales.

Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en pasos de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la descripción.

- 55 Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor se modifica al hacer sales ácidas o básicas del mismo. Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, la forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato / carbonato, bisulfato / sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro

/ clorhidrato, cloroteofilinato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato / yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato/hidroximalonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fenilacetato, fosfato / hidrógeno fosfato / fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato o xinafoato.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, preferiblemente ácido clorhídrico. Ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones básicos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Allen, L.V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22a Edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012).

Compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales apropiados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos del presente invento mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto compuestos en solución del presente invento con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Cualquier fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La presente divulgación incluye varios compuestos isotópicamente marcados como se definió en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales los isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayos de distribución tisular de sustratos o fármacos, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta presente divulgación pueden prepararse mediante la realización de los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la presente descripción. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60%

de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

- 5 Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en la presente utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado de otra manera empleado. Tales compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas diana o receptores, o para tener las imágenes de cómo los compuestos de esta divulgación se unen a los receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

10 El término "compuesto estable" y "estructura estable" pretende indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente divulgación no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

15 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta divulgación con una o más moléculas de disolvente, bien sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en una configuración regular y/o una configuración no ordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas solventes. "Solvato" abarca tanto la fase en solución como los solvatos aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos, e isopropanolatos. Métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

20 Como se utiliza en la presente, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química pero diferentes configuraciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Los compuestos de la presente divulgación se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización puede emplearse para proporcionar los compuestos de la presente divulgación como un sólido.

"EED" se refiere al producto de proteína del desarrollo génico del ectodermo embrionario.

"PRC2" se refiere al Complejo Represivo de Polycomb 2.

- 30 El término "enfermedad o trastorno mediado por PRC2" se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que está directa o indirectamente regulado por PRC2. Esto incluye, pero no se limita a, cualquier enfermedad o trastorno que está directa o indirectamente regulado por EED.

El término "enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2" se refiere a enfermedades o trastornos que están directa o indirectamente regulados por EED y/o PRC2.

- 35 Tal como se utiliza en la presente, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

40 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un "sujeto" también se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría potencialmente beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de EED. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (*ej.*, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano. Sujetos de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para la enfermedad de cáncer.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o en calidad de vida de tal tratamiento (preferiblemente, un humano).

- 45 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dado, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

50 Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad/trastorno se refiere al tratamiento de la enfermedad/trastorno en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) aliviar la enfermedad/trastorno, (es decir, retrasar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad/trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos del mismo); (b) aliviar o modular la enfermedad/trastorno, (es decir, provocar regresión de la enfermedad/trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos); (c) aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el sujeto; y/o (d) prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno que se produzcan en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la enfermedad o trastorno pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene.

55

Como se usa en la presente, "prevenir" o "prevención" cubre el tratamiento preventivo (es decir, la profilaxis y/o reducción del riesgo) de un estado patológico subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, destinado a reducir la probabilidad de la ocurrencia de un estado patológico clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva con base en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer un estado patológico clínico en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo o similar estado patológico clínico.

Como se usa aquí, "la reducción del riesgo" o "reducir riesgo" cubre las terapias que reducen la incidencia de desarrollo de un estado patológico clínico. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción de riesgos.

"Una cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de EED y/o PRC2, o mejorará los síntomas, aliviará condiciones, retardará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad o trastorno mediado por PRC2. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico o preventivo, cuando se administran en combinación, serial o simultáneamente.

Las abreviaturas utilizadas en la presente, se definen a continuación: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "aq" para acuoso, "Col" para columna, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normalidad, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "TA" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "ON" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "aq" para acuoso, "sat" o "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "mw" o "μwave" para microondas, "pf" para punto de fusión, "Wt" para peso, "MS" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas de ionización por electropulverización, "HR" de alta resolución, "HRMS" para la espectrometría de masas de alta resolución, "LC-MS" para espectrometría de masas de cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC RP" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para el efecto Overhauser en espectroscopia nuclear, "1H" para protones, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hertz, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Las siguientes abreviaturas utilizadas aquí más adelante tienen los significados correspondientes:

Bn bencilo

Boc *tert*-butoxi carbonilo

Boc₂O dicarbonato de di-*tert*-butilo

Bu butilo

Cs₂CO₃ carbonato de cesio anhidro

CHCl₃ cloroformo

DAST dietilaminosulfurtrifluoruro

DBU 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina

DCM diclorometano

DMAp 4-dimetilaminopiridina

DMF dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

DPPA difenilfosforil azida

EA acetato de etilo

Et etilo

EtOH etanol

	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	<i>i</i> -Bu	isobutilo
5	<i>i</i> -Pr	isopropilo
	KOAc	Acetato de potasio
	LiAlH ₄	hidruro de aluminio y litio
	LiCl	cloruro de litio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
10	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
	Me	metilo
	Me ₄ - <i>t</i> -BuXPhos	di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano
	MeCN	acetonitrilo
	MnO ₂	dióxido de manganeso
15	N ₂	nitrógeno
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	Ph	fenilo
20	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	paladio(0)tetrakis(trifenilfosfina)
	Ph ₃ P=O	óxido de trifenilfosfina
	<i>t</i> -Bu o Bu ^t	<i>terc</i> -butilo
25	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Zn(CN) ₂	cianuro de zinc

IV. SÍNTESIS

- 30 Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar en un número de maneras conocidas para un experto en la técnica de síntesis orgánica en vista de los métodos, esquemas de reacción y ejemplos proporcionados en la presente. Los compuestos de la presente descripción pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones pueden realizarse en un solvente o mezcla de solvente apropiada para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones realizadas. Se entenderá por los expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la divulgación.
- 35
- 40

Los materiales de inicio generalmente están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals

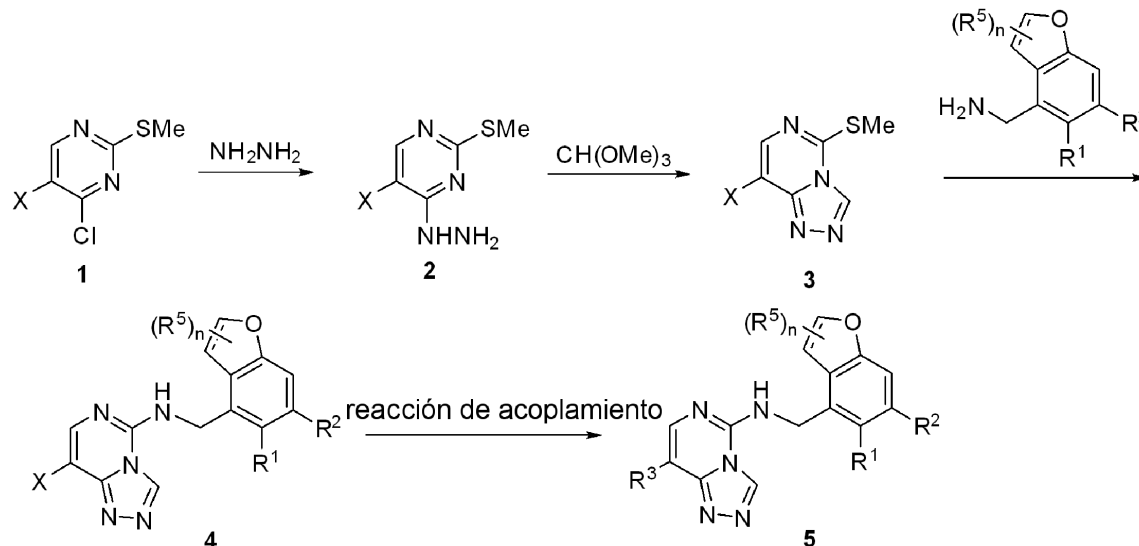
(Milwaukee, Wis.) o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ej., preparados mediante métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reactivos para Síntesis Orgánica*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2^{da} edición, Wiley-VCH Weinheim, Alemania (1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyen suplementos (también disponibles vía la base de datos Beilstein en línea)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente divulgación así como también intermediarios claves. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos a continuación. Aquellos con experiencia en el estado de la técnica apreciarán que otras rutas sintéticas pueden utilizarse para sintetizar los compuestos novedosos. Aunque se ilustran materiales y reactivos de inicio específicos en los esquemas y se discuten a continuación, otros materiales y reactivos de inicio pueden fácilmente sustituirse para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden además modificarse a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

En la preparación de los compuestos de la presente divulgación, la protección de la funcionalidad remota de intermediarios puede ser necesaria. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de tal protección se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., Wiley (2007). Los grupos protectores incorporados en la producción de los compuestos de la presente divulgación, tales como el grupo protector tritilo, se puede mostrar como un regioisómero pero también puede existir como una mezcla de regioisómeros.

El Esquema 1 (a continuación) describe rutas potenciales para la producción de los compuestos de la presente divulgación que incluyen compuestos de la Fórmula (IA). Los compuestos de la Fórmula (IA) se pueden preparar sustancialmente ópticamente puros, ya sea usando el material de partida sustancialmente ópticamente puro o por cromatografía de separación, recristalización u otras técnicas de separación bien conocidas en la técnica. Para una descripción más detallada, ver la sección de Ejemplos a continuación.

Esquema 1

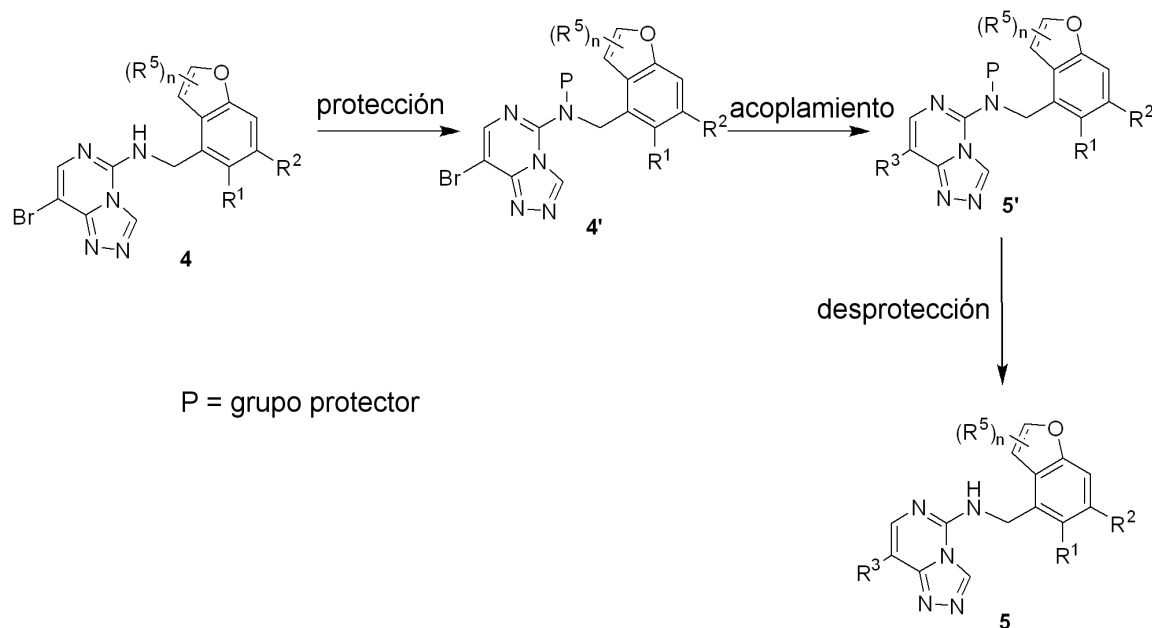


X: Br o F

En el Esquema 1, la 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina 5-cloro- o 5-bromo-sustituida **1** se trató con hidrazina para formar la 4-hidrazinil-2-(metiltio)pirimidina 5-cloro- o 5-bromo-sustituida **2**, que se transformó con el producto ciclado **3** tras el tratamiento con ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo. Posteriormente, **3** se trató con la amina apropiada para generar **4**, que fue seguida por la reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R₃ apropiado (por ejemplo, varios ácidos borónicos o equivalentes con el grupo R³ apropiado) para proporcionar el producto **5**.

Alternativamente, en algunos casos, los compuestos de la presente invención se prepararon según la secuencia de reacción en el Esquema 2. El compuesto **4** se protegió primero como **4'** y luego fue seguido por reacción de acoplamiento para agregar grupo R³ para proporcionar el compuesto **5'**. El compuesto final **5** se obtuvo después de la desprotección adecuada de compuesto **5'**. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., Wiley (2007).

Esquema 2



MÉTODOS GENERALES

Los siguientes métodos se utilizaron en los Ejemplos citados, salvo que se indique lo contrario.

- 5 La purificación de intermedios y productos finales se llevó a cabo a través de cualquier cromatografía normal o de fase inversa. La cromatografía de fase normal se llevó a cabo usando cartuchos de SiO₂ preempacados eluyendo con bien sea gradientes de hexanos y acetato de etilo o DCM y MeOH a menos que se indique lo contrario. Para aminas muy polares, se utilizaron gradientes de DCM y NH₃ 1M en MeOH. Se realizó HPLC de fase inversa preparativa usando columnas C18 con detección UV 214 nm y 254 nm o LC-MS prep eluyendo con gradientes de disolvente A (agua con 0.1% de TFA) y el Disolvente B (acetonitrilo con TFA al 0.1%) o con gradientes de Disolvente A (agua con 0,05% de TFA) y Disolvente B (acetonitrilo con 0.05% de TFA) o con gradientes de Disolvente A (agua con 0,05% de amoníaco) y el Disolvente B (acetonitrilo con 0,05% de amoníaco).

Métodos LC/ MS Empleados en la Caracterización de los Ejemplos

- 15 HPLC/ MS analítica de fase inversa se realizó en sistemas Agilent LC1200 acoplados con Espectrómetro de Masas 6110 (Métodos A-D) o 6120 (Método E y F) o 6130 (Método G).

Método A: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,2 min, con 1 min mantenido a 95% B;

Visualización UV a 214 nm y 254 nm

Columna: SunFire® C18 4.6 x 50 mm 3.5 µm

Tasa de flujo: 2 mL/min

- 20 Solvente A: Ácido trifluoroacético al 0.1%, agua al 99.9%

Solvente B: ácido trifluoroacético al 0.1%, 99.9% acetonitrilo.

Método B: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,5 min, con 1 min mantenido a 95% B;

Visualización UV a 214 nm y 254 nm

Columna: XBridge® C18 4.6 x 50 mm 3.5 µm

- 25 Tasa de flujo: 2 mL/min

Solvente A: agua con carbonato de hidrógeno de amonio 10mM

Solvente B: acetonitrilo.

Método C: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,2 min, con 1,3 min mantenido a 95% B; 95% a 5% B durante

- 0.01 min;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm
Columna: SunFire® C18 4.6 x 50 mm 3.5 µm
Tasa de flujo: 2 mL/min
- 5 Solvente A: Ácido trifluoroacético al 0.1%, agua al 99.9%
Solvente B: Ácido trifluoroacético al 0.1%, acetonitrilo al 99.9%.
- Método D: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,4 min, con 1,6 min mantenido a 95% B; 95% a 5% B durante 0.01 min;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm
- 10 Columna: XBridge® C18 4.6 x 50 mm 3.5 µm
Tasa de flujo: 1.8 mL/min
Solvente A: agua con carbonato de hidrógeno de amonio 10mM
Solvente B: acetonitrilo.
- Método E: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,5 min, con 1 min mantenido a 95% B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm
- 15 Columna: XBridge® C18 4.6 x 50 mm 3.5 µm
Tasa de flujo: 2 mL/min
Solvente A: agua con carbonato de hidrógeno de amonio 10mM
Solvente B: acetonitrilo.
- 20 Método F: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 1,5 min, con 1 min mantenido a 95% B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm y 300 nm
Columna: XBridge® C18 4.6 x 30 mm 2.5 µm
Tasa de flujo: 1.8 mL/min
Solvente A: agua con amoníaco al 0.1%
Solvente B: acetonitrilo.
- 25 Método G: Gradiente lineal de 10% a 95% B durante 2 min, con 1 min mantenido a 95% B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm y 300 nm
Columna: Sunfire® C18 4.6 x 30 mm 2.5 µm
Tasa de flujo: 1.8 mL/min
- 30 Solvente A: agua
Solvente B: MeOH con ácido fórmico al 0,1%.

RMN empleada en Caracterización de Ejemplos

- Se obtuvieron los espectros de ¹H RMN con espectrómetros Bruker con transformada de Fourier que funcionan a frecuencias de la siguiente manera: ¹H RMN: 400 MHz (Bruker). ¹³C RMN: 100 MHz (Bruker). Los datos de los espectros se presentan en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se indican en ppm campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano (δ unidades, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o hace referencia a picos de solvente, que en espectros de ¹H RMN aparecen a 2.49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3.30 ppm para CD₂HOD, 1.94 para CD₃CN, y 7.24 ppm para CDCl₃, y que en espectros de ¹³C RMN aparece en 39.7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD, y 77.0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C RMN fueron de protón desacoplado.

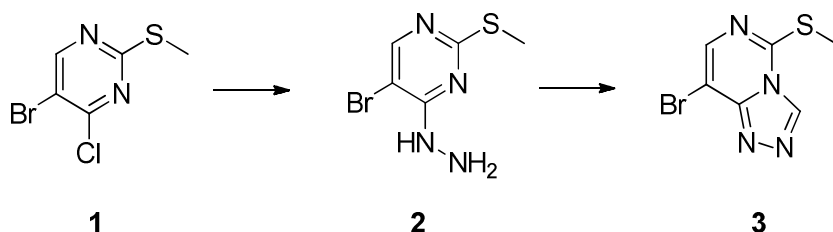
V. EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos descritos en este documento. Los siguientes ejemplos demuestran un alcance parcial de la divulgación y no están destinados a ser limitativos del alcance de la descripción.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de unas fuentes comerciales no excluyentes como TCI Fine Chemicals (Japón), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Shanghai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), Grupo FCH (Ucrania), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (EE.UU.), Matrix Scientific (EE.UU.), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrania), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, EE.UU.), Oakwood Products, Inc. (EE.UU.), Apollo Scientific Ltd. (Reino Unido), Allichem LLC. (EE.UU.) y Ukrorgsyntez Ltd (Letonia). PharmaBlock R&D Co. Ltd (Nanjing, China), Accela ChemBio Co. Ltd (Shanghai, China), Alputon Inc. (Shanghai, China), J&K Scientific Ltd. (Beijing, China).

INTERMEDIOS

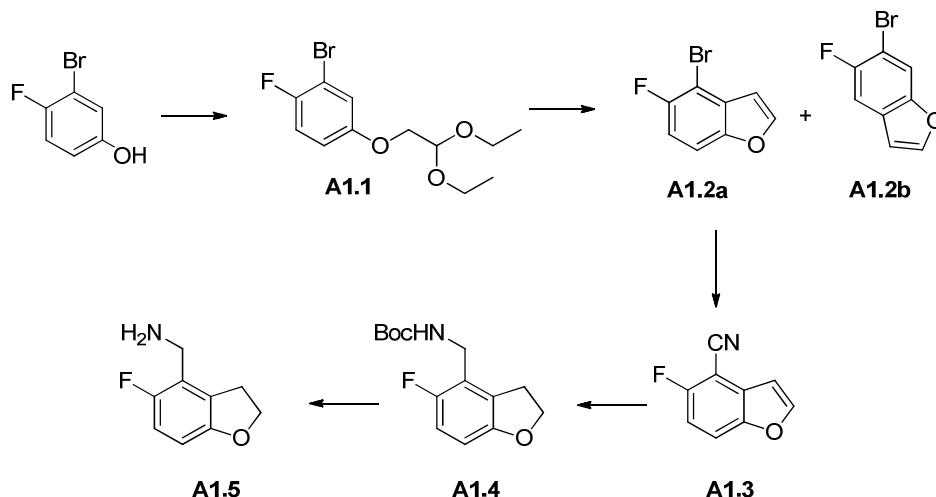
- 15 Intermedio **3**: 8-bromo-5-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina



- 20 **5-bromo-4-hidrazinil-2-(metiltio)pirimidina (2)**: A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (**1**, 49.0 g, 0.205 mol) en etanol (1000 mL) se añadió hidrazina (21.5 g, 0.430 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (44.1 g, 92%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42 (s, 3H), 8.08 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234.9; 236.9.

- 25 **Intermedio 3**: Se disolvió 5-bromo-4-hidrazinilo-2-(metiltio)pirimidina (**2**) (40.0 g, 0.17 mol) en 200 mL de trietoximetano. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EA: PE=1: 15~1:1) para proporcionar el compuesto del título (38.3 g, 92%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2.82 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 245.0; 247.0.

Intermedio A1: 8-bromo-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



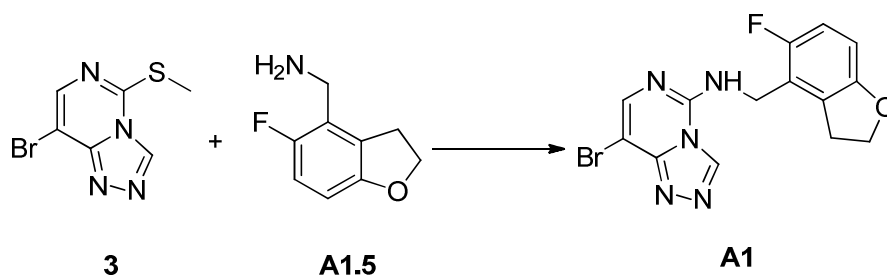
2-Bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-1-fluorobenceno (A1.1): A una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (500 g, 2.62 mol) y 2-bromo-1,1-dietoxietano (670 g, 3.4 mol) en 2.0 L de DMF se añadió K₂CO₃ (1.085 g, 7.86 mol) en una porción. La suspensión se calentó a 110° C y se agitó durante la noche bajo N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 10.0 L de H₂O, y se extrajo con EtOAc (2.0 L x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc/hexano = 0:100 a 5:100) para proporcionar el compuesto del título (810 g, 80%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1.27 (t, 6 H), 3.65 (q, 2 H), 3.78 (q, 2 H), 3.97 (d, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H).

4-bromo-5-fluorobenzofurano (A1.2a junto con el regioisómero A1.2b): A una solución de PPA (1.324 g, 3.93 mol) en tolueno (2.0 L) se añadió **A1.1** (810 g, 2.62 mol) durante 30 min a 95° C. La mezcla de reacción se agitó a 95° C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió lentamente 4.0 L de agua helada. La mezcla se extrajo con PE (2.0 L x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2.0 L x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc/PE = 0:100 a 5:100) para proporcionar una mezcla de **A1.2a** y **A1.2b** (A1-2a: A1-2b = 1: 0.7, 310 g, 55% de rendimiento) como un aceite amarillo.

5-fluorobenzofuran-4-carbonitrilo (A1.3): A una mezcla de **A1.2a** y **A1.2b** (310 g, 1.44 mol) y Zn(CN)₂ (253 g, 2.16 mol) en 1.0 L de DMF se añadió Pd(PPh₃)₄ (162 g, 0.14 mol) bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 100° C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 5.0 L de agua, y se extrajo con EtOAc (1.0 L x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1L), se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (fase móvil: EtOAc/PE = 1:70 en 30 min, Tiempo de Ret.=11min, velocidad de flujo: 120 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (92 g, 40%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7.07 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H).

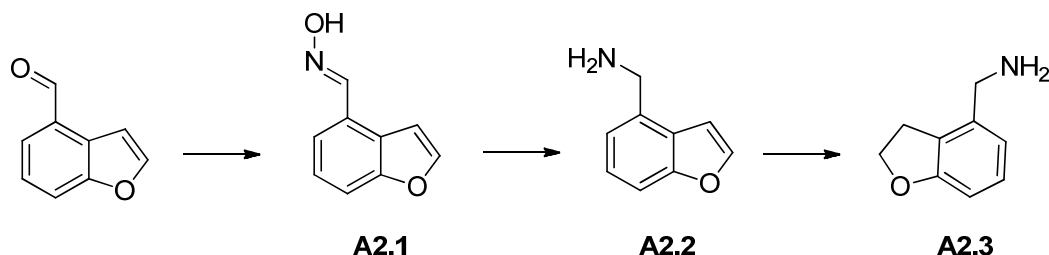
((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (A1.4): A una solución de **A1.3** (44.5 g, 276.4 mmol) y Boc₂O (90.0 g, 414.6 mmol) en 1.0 L de MeOH se añadió Pd/C (5 g, 10% en peso). La mezcla de reacción se desgasificó con H₂ y se agitó bajo H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (300 mL x 2), el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de PE para proporcionar el compuesto del título (61.0 g, 93%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9H), 3.21 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.25 (s a, 1H). LC-MS: [M- 'Bu +H]⁺ = 212.1.

(5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metanamina (A1.5): Una solución de **A1.4** (18.3 g, 68.5 mmol) en 50 mL de HCl/dioxano (4 mol/L) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con una mezcla de disolventes (MeOH: MeCN = 01:10, 500 ml), luego se añadió K₂CO₃ (18.0 g, 342.5 mmol). La mezcla se calentó a 60° C y se agitó durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en gel de sílice (MeOH: EtOAc = 0:100 a 1:4) para proporcionar el compuesto del título (9.2 g, 80%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 3.27 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 168.1.



Intermedio A1: Una mezcla de **A1.5** (1.41 g, 8.2 mmol) y 8-bromo-5-(metiltio)-[1,2,4]triazolo [4,3-c]pirimidina (**3**) (1.0 g, 4.1 mmol) se calentó a 40° C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (35 ml). El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (3 mL x 3), se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 67%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 3.27 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.66 (d, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 363.7; 365.7.

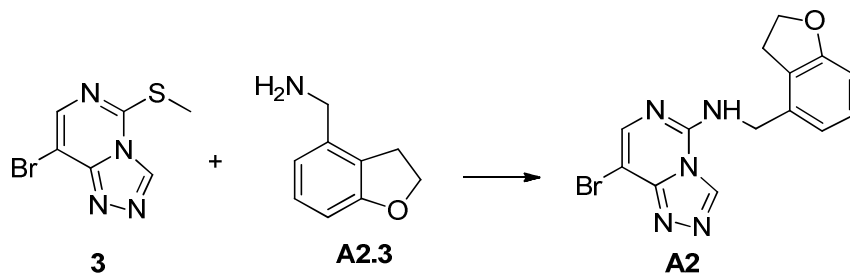
Intermedio A2: 8-bromo-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metanamina **A2.3:**



Oxima de (*E*)-benzofuran-4-carbaldehído (**A2.1**): Una mezcla de benzofuran-4-carbaldehído (5 g, 34.2 mmol), NH₂OH.HCl (4.72 g, 68.4 mmol) y NaOH (5.47 g, 136.8 mmol) en CH₃OH (75 ml), y agua (75 ml) se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EA (150 ml), la capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (100 mL x 2), NaHCO₃ saturado (100 mL x 2) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5 g, 90%) como un sólido blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 162.0.

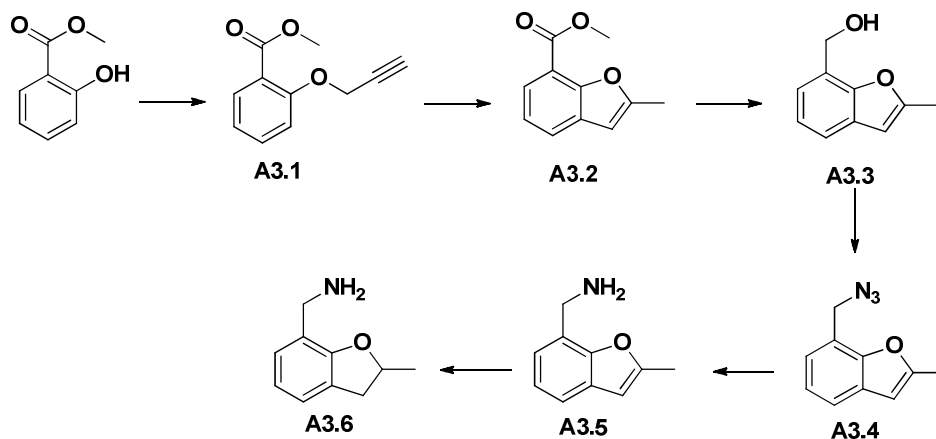
Benzofuran-4-ilmetanamina (**A2.2**): Una mezcla de **A2.1** (5 g, 31 mmol), NH₄.OH (43 mL) y Ni Raney (2.66g, 31 mmol) en CH₃OH (585 mL) se agitó a 20° C durante 16 h bajo atmósfera de H₂. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (4.2 g, 92%) como un aceite. LC-MS: [M+H]⁺ = 148.1.

(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanamina (**A2.3**): Una mezcla de **A2.2** (2.2 g, 15 mmol), Pd/C (2 g, % en peso: 10%) y CH₃OH (40 mL) se calentó a 48° C y se agitó durante 16 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (2 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.20 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.13 (t, 1H).



Intermedio **A2**: El compuesto del título se preparó por un método similar al de **A1** mediante la sustitución de (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metanamina (**A1.5**) por **A2.3**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.19 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 346.0.

Intermedio **A3**: 8-bromo-N-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



2-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (**A3.1**): A una solución de 2-hidroxibenzoato de metilo (3.0 g, 19.72 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 3-bromoprop-1-ina (6 mL, 19.72 mmol) y K_2CO_3 (8.18 g, 59.2 mmol). La mezcla se dejó reposar a 20° C durante la noche, se diluyó con DCM y se lavó con agua (80 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida, se trituró por EA/hexano = 10% para proporcionar el compuesto del título (3.0 g, 90%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 190.9$.

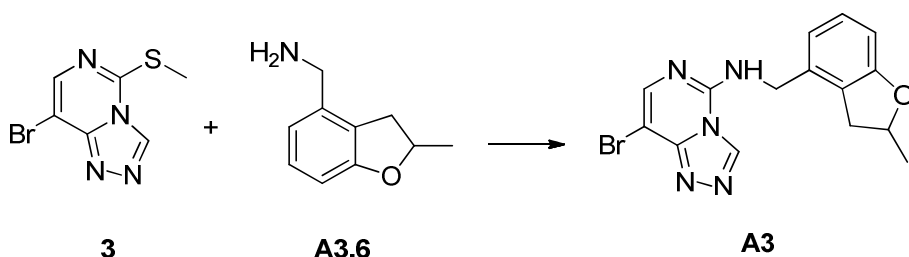
2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (**A3.2**): Una mezcla de **A3.1** (1.0 g, 5.26 mmol) y fluoruro de cesio (1.038 g, 6.84 mmol) en N, N-dietilanilina (5 mL, 5.26 mmol) fue irradiada por microondas a 200° C durante 30 min. Después de diluir con éter, los materiales insolubles se retiraron por decantación. Los productos crudos se separaron en cromatografía en columna mediante el uso de un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 50%) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.86 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 191.0$.

(2-metilbenzofuran-7-il)metanol (**A3.3**): A una solución de **A3.2** (1.0 g, 5.26 mmol) en THF (3 mL) se añadió $LiAlH_4$ (10.52 mL, 10.52 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0° C y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con solución de HCl 1 M y se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título como el producto crudo, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4-(Azidometil)-2-metilbenzofurano (**A3.4**): A una solución agitada de **A3.3** (350 mg, 2.158 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió DPPA (683 mg, 2.482 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C, y se añadió DBU por goteo (0.390 ml, 2.59 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo N_2 durante la noche. La mezcla se ajustó a pH = 5 ~ 6 por HCl 1 N, luego se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se neutralizó mediante $NaHCO_3$ saturado, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOA al 5% en hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 50%) como un líquido incoloro. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H).

(2-metilbenzofuran-4-il)metanamina (**A3.5**): A una solución de **A3.4** (50 mg, 0.267 mmol) en THF (5 ml) y agua (0.2 ml) se añadió PPh_3 (140 mg, 0.534 mmol). La mezcla se agitó a 25° C durante 2 h, se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 70%) como un aceite incoloro. (Los $Ph_3P=O$ y PPh_3 salieron en PE/EA al 50% y la amina salió en DCM/MeOH al 20%). LC-MS: $[M+H]^+ = 162.1$.

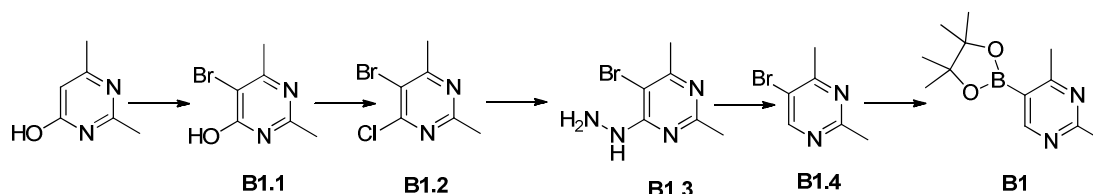
(2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanamina (**A3.6**): A una solución de **A3.5** (100 mg, 0.372 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (0.1 ml, 3.29 mmol) y Pd/C (10%) (39.6 mg). La reacción se agitó a 50° C durante 12 horas bajo atmósfera de hidrógeno, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 50%). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41-1.47 (m, 3H), 2.76-2.91 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.93-5.00 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.88(d, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 164.1$.



Intermedio **A3**: El compuesto del título se preparó por un método similar al del intermedio **A1** por la sustitución de (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metanamina (**A1.5**) por **A3.6**. 1H RMN (Metanol- d_4) δ : 1.40 - 1.47 (m, 3H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.93 - 4.98 (m, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 1H), 6.87 - 6.90 (m, 1H), 7.04 - 7.16 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.30 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 359.7$.

Intermedio **B** (ácido borónico o éster que no están comercialmente disponibles para la síntesis del compuestos de la Tabla 2)

2,4-dimetil-5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirimidina (**B1**)



5-Bromo-2,6-dimetilpirimidin-4-ol (**B1.1**): Se añadió por goteo bromo (153.4 g, 0.96 mol, 1.2 eq) a una solución de 2,6-dimetilpirimidin-4-ol (100 g, 0.8 mol, 1.0 eq) en 1.0 L de cloroformo. Luego la mezcla se agitó a 50° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de solvente se evaporó y se añadió 500 ml de acetato de etilo, el cual se eliminó de nuevo bajo presión reducida. Este proceso se repitió tres veces. El sólido amarillo se agitó en 100 ml de acetato de etilo durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la filtración, el residuo se lavó con acetato de etilo (100 ml x 2) para proporcionar el compuesto del título (135 g, 82%) como un sólido blanco. LC- MS: $[M+H]^+ = 205.2$.

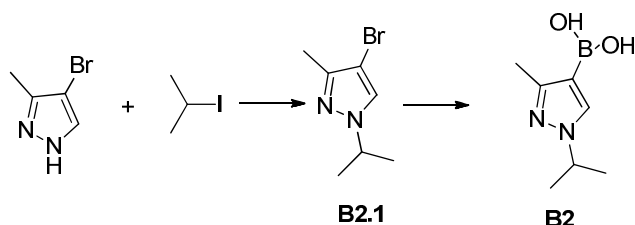
5-bromo-4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (**B1.2**): Una mezcla de **B1.1** (134 g, 0.66 mol) en 500 mL de $POCl_3$ se agitó a 110° C durante 18 horas. El exceso de $POCl_3$ se eliminó al vacío, el residuo se vertió en 1000 g de hielo triturado. Luego se añadió $NaHCO_3$ sólido cuidadosamente para ajustar el pH entre 8 y 9. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1.5 L x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.0 L x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (71 g, 48%) como un sólido blanco. LC- MS: $[M+H]^+ = 223.0$.

5-bromo-4-hidrazinilo-2,6-dimetilpirimidina (**B1.3**): A una mezcla de hidrato de hidracina ($NH_2NH_2 \cdot H_2O$, 32 g, 0.64 mol, 98%) en 350 ml de etanol se añadió por goteo una solución de **B1.2** (70 g, 0.32 mol) en 350 ml de metanol a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó mediante presión reducida, el residuo se diluyó con 500 mL de agua, se extrajo con $CHCl_3$ (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 500 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (63 g, 91%) como un sólido amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 219.0$.

5-bromo-2,4-dimetilpirimidina (**B1.4**): A una suspensión de MnO_2 (96 g, 1.1 mol) en 1.0 L $CHCl_3$ se añadió por goteo una solución de **B1.3** (47 g, 0.22 mol) en 1.0 L $CHCl_3$ a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó en columna de gel de sílice malla 100-200 (PE:EA = 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 73%) como un sólido amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 189.1$.

Intermedio **B1**: Una mezcla de **B1.4** (12 g, 64 mmol), bis(pinacolato)diboro (22.8 g, 89.6 mmol, 1.4 eq), KOAc (18.8 g, 192 mmol, 3.0 eq), y $Pd(dppf)Cl_2$ (2.34 g, 3.2 mmol) en 200 mL de dioxano anhidro se calentó a 90° C y se agitó durante 4 horas bajo N_2 . El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se diluyó con 300 mL de solvente mixto (PE:EA = 4:1), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE: EA = 2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título (10 g, 66%) como un aceite de color amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 235.1$.

Intermedio **B2**: Ácido (1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)borónico

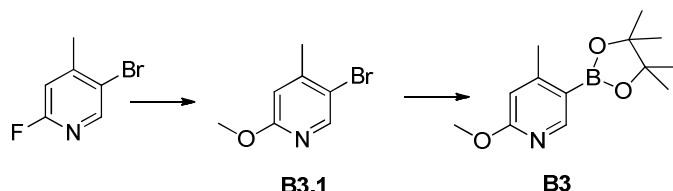


4-Bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol (**B2.1**): Una mezcla de 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (2 g, 12.5 mmol), 2-yodopropano (6.37 g, 37.5 mmol), Cs_2CO_3 (6.25 g, 50 mmol) y acetonitrilo (30 ml) se agitó a 90° C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró con MeOH (15 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (UV214, PE:DMC = 100:1 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 56%) como un aceite claro. LC- MS: $[M+H]^+ = 203.1$.

Intermedio **B2**: A una solución de **B2.1** (202 mg, 1.0 mmol) en THF (5 ml) se añadió n-BuLi (0.5 ml, 1.2 mmol, 2.4 M en THF) bajo N_2 a -78° C. La reacción se agitó a -78° C durante 30 min, y luego se añadió por goteo borato de triisopropilo (564 mg, 3.0 mmol) en THF (2 mL) con agitación en a -78° C. La mezcla se agitó a -78° C durante 2 horas.

La mezcla se inactivó con agua (3 mL), la capa acuosa se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, UV214, $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{agua}/\text{MeOH} = 0.5/100/1$) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 60 %) como un sólido blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.1$.

Intermedio **B3**: 2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



5

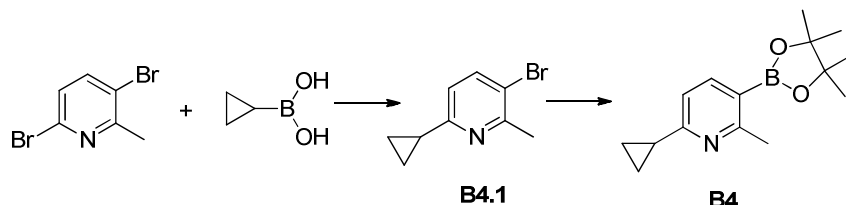
5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (B3.1): Se añadió sodio (4.8 g, 0.2 mol) a una solución agitada de 80 mL de CH_3OH porción por porción. Después de la adición, se añadió 5-bromo-2-fluoro-4-metilpiridina (7.6 g, 40 mmol) posteriormente sin disolvente. A continuación, la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (400 mL) y se extrajo con diclorometano (300 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6.95 g, 86%) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

10

Intermedio **B3**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B3.1**. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250.1$.

15

Intermedio **B4**: 6-ciclopropil-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



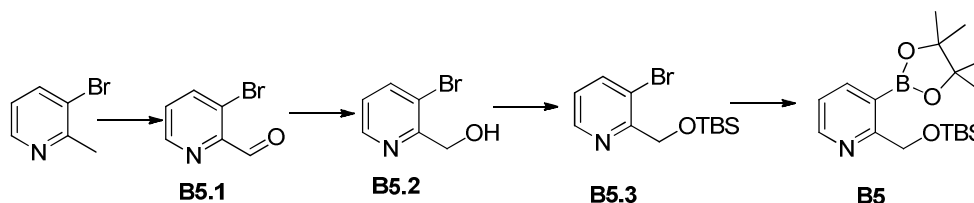
3-Bromo-6-ciclopropil-2-metilpiridina (B4.1): Una mezcla de 3,6-dibromo-2-metilpiridina (250 mg, 1 mmol), ácido ciclopropilborónico (86 mg, 1 mmol), Cs_2CO_3 (975 mg, 3 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 mg, 0.2 mmol) y dioxano (5 ml) se agitó a 120°C bajo N_2 con microondas durante 30 min. La mezcla se filtró con MeOH (15 mL), el filtrado se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, UV254, PE) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 47%) como un aceite claro. ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.95 - 0.98 (m, 4H), 1.36 - 1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H).

20

Intermedio **B4**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B4.1**. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260.3$.

25

Intermedio **B5**: 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



3-bromopicolinaldehído (B5.1): Una mezcla de 3-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29 mmol), SeO_2 (17.5 mg, 116mmol) en dioxano (70 ml) se calentó a 120°C y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante gel de sílice (PE:EA = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 55%) como un sólido blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188.1$.

30

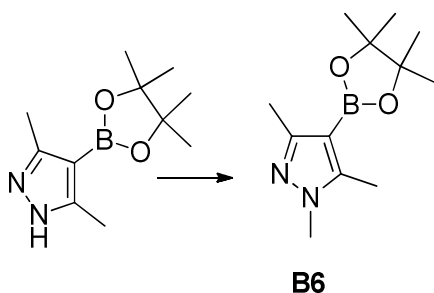
(3-bromopiridin-2-il)metanol (B5.2): A una mezcla de **B5.1** (1 g, 5.4 mmol) en MeOH (20 mL) y THF (10 mL) se enfrió

a 0° C, se añadió NaBH₄ (0.82 g, 21.6 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con DCM (40 ml x 3), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g, 99%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 190.0.

- 5 *3-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridina (B5.3)*: Una mezcla de **B5.2** (1 g, 5.4 mmol), DMAP (0.33 g, 1.08 mmol), TBSCl (0.97 g, 6.48 mmol) e imidazol (0.48 g, 7 mmol) en DCM (30 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, el residuo se purificó en gel de sílice (PE: EA = 100: 0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 68%) como un aceite incoloro. LC- MS: [M+H]⁺ = 304.0.

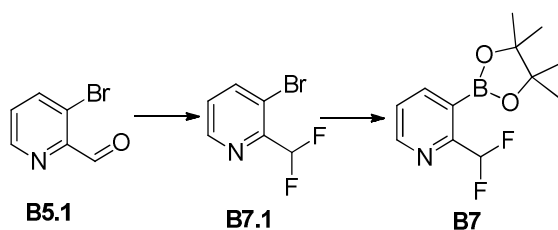
- 10 Intermedio **B5**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B5.3**. LC- MS: [M+H]⁺ = 350.1.

Intermedio **B6**: 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



- 15 Una mezcla de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10 g, 45 mmol), yodometano (9.6 g, 67.5 mmol), K₂CO₃ (15.5 g, 112.5 mmol) en acetona (50 ml) se agitó a 60° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH (35 ml), el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (8 g, 75%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 237.2.

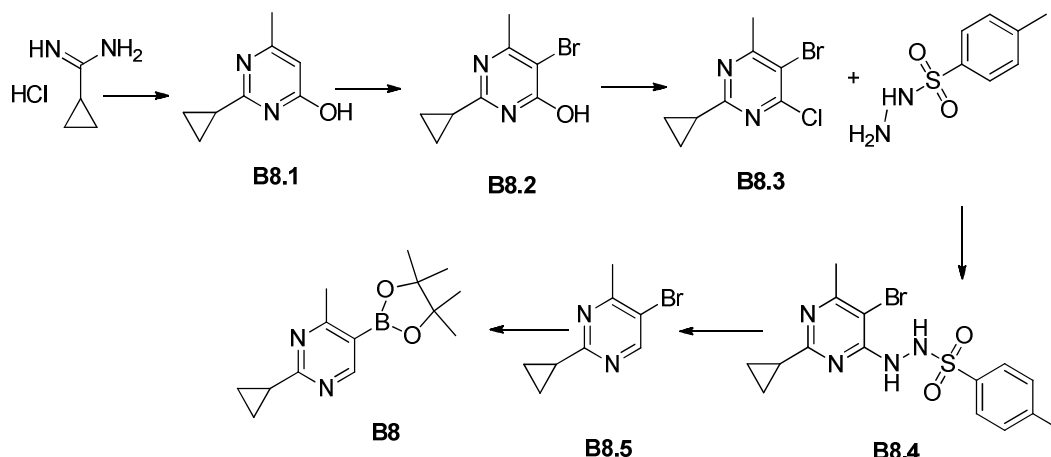
Intermedio **B7**: 2-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



- 20 *3-bromo-2-(difluorometil)piridina (B7.1)*: A una solución de 3-bromopicolinaldehído (**B5.1**) (3.0 g, 16.1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DAST (5.2 g, 32.2 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 2 horas bajo N₂, luego se añadió solución de NaHCO₃ bajo baño de hielo. La mezcla se extrajo con DCM (60 ml), la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, 75%) como un sólido de color gris, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 Intermedio **B7**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B7.1**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio **B8**: 2-ciclopropil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



2-ciclopropil-6-metilpirimidin-4-ol (**B8.1**): Una mezcla de hidrocloreto de ciclopropano-carboximidamida (2.0 g, 16.7 mmol), 3-oxobutanoato de metilo (1.9 g, 16.7 mmol) y CH_3ONa (1.8 g, 33.4 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con Na_2SO_3 saturado (50 mL), luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mL de agua, se ajustó a pH 4. Después de enfriar a 5° C, el sólido se recolectó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.0 g, 98%) como un sólido amarillo. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 151.2$.

5-bromo-2-ciclopropil-6-metilpirimidin-4-ol (**B8.2**): Se añadió una mezcla de **B8.1** (2.0 g, 13.3 mmol) y KOH (744 mg, 13.3 mmol) en H_2O (15 ml) Br_2 (0.7 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 57%) como un sólido blanco. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.0$.

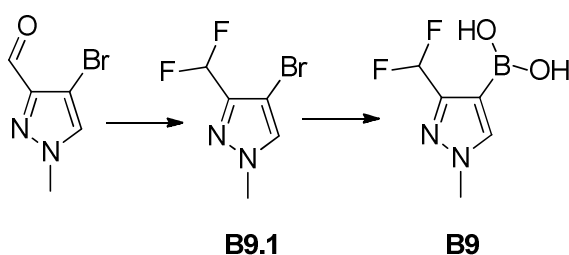
5-bromo-4-cloro-2-ciclopropil-6-metilpirimidina (**B8.3**): Una mezcla de **B8.2** (1.5 g, 6.55 mmol) y DMF (1.26 mL, 16.38 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió por goteo una solución de POCl_3 (0.72 ml) en tolueno (5 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se vertió en Na_2CO_3 (1 M, 30 mL), se extrajo con EA (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 62%) como un aceite de color amarillo. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248.9$.

N'-(5-Bromo-2-ciclopropil-6-metilpirimidin-4-il)-4-metilbencenosulfonohidrazida (**B8.4**): Una mezcla de **B8.3** (1.0 g, 4.06 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (2.6 g, 13.8 mmol) en CHCl_3 (50 ml) se agitó a 90° C durante 16 h. El sólido se filtró y se lavó con DCM (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (0.60 g, 37.5%) como un sólido blanco. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397.0$.

5-bromo-2-ciclopropil-4-metilpirimidina (**B8.5**): Una mezcla de **B8.4** (600 mg, 1.51 mmol) en Na_2CO_3 (8 mL, 4.53 mmol) se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EA (20 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 62%) como un aceite marrón. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.0$.

Intermedio **B8**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B8.5**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.2$.

Intermedio **B9**: Ácido (3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico

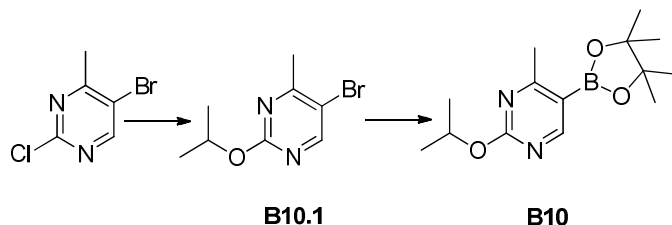


4-bromo-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol (**B9.1**): El compuesto del título se preparó por un método similar al de

B7.1 mediante la sustitución de 3-bromopicolinaldehído (**B5.1**) por 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído. ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.91 (s, 3H), 6.66 (t, 1H), 7.43 (s, 1H). LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.1$.

Intermedio **B9**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B2** por la sustitución de 4-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol (**B2.1**) por **B9.1**. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177.2$.

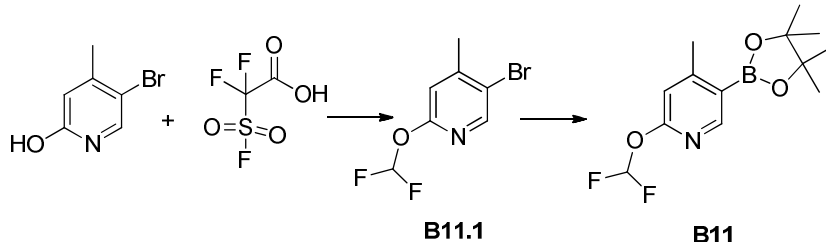
5 Intermedio **B10**: 2-isopropoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



10 **5-bromo-2-isopropoxi-4-metilpirimidina (B10.1)**: A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metilpirimidina (3.0 g, 14.5 mmol) en THF (30 ml) se añadió NaH (1.74 g, 44 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, se añadió propan-2-ol (2.6 g, 44 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EA (20 x 3 ml). La capa orgánica se secó y se concentró, el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; EA:PE = 1:4) para proporcionar el compuesto del título (2.8 g, 83%) como un sólido gris. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.0$; 232.9.

Intermedio **B10**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B10.1**. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.3$.

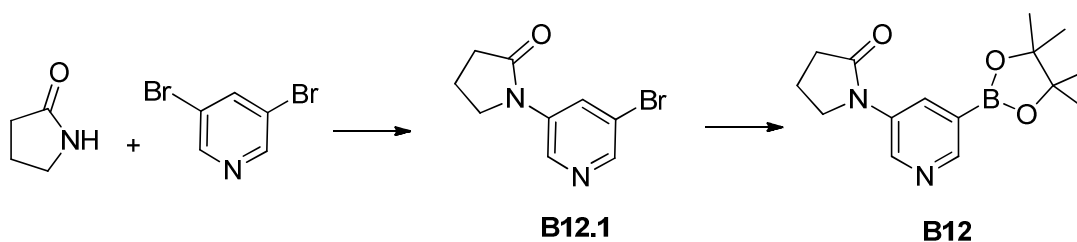
15 Intermedio **B11**: 2-(difluorometoxi)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



20 **5-bromo-2-(difluorometoxi)-4-metilpiridina (B11.1)**: A una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (8 g, 42.55 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (9.1 g, 51.06 mmol) en 40 ml de CH_3CN se añadió Na_2SO_4 (606 mg, 4.255 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró al vacío, el residuo se purificó en gel de sílice (PE/EtOAc = 0- 9%) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 37%) como un aceite de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.39 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.51-7.80 (m, 1H), 8.39 (s, 1H). LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239.9$.

Intermedio **B11**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B11.1**. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286.2$.

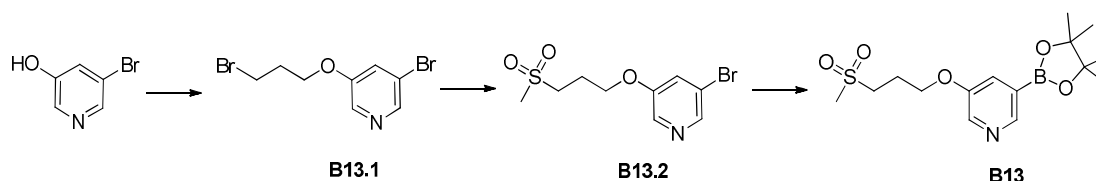
25 Intermedio **B12**: 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona



1- (5-bromopiridin-3-il) pirrolidin-2-ona (**B12.1**): Una mezcla de 3,5-dibromopiridina (500 mg, 2.1 mmol), pirrolidin-2-ona (170 mg, 2.0 mmol), K_2CO_3 (1.04 g, 7.56 mmol), CuI (4 mg, 0.021 mmol), N1, N1, N2, N2-tetrametiletano-1,2-diamina (3 mg, 0.021 mmol) y dioxano (10 ml) se agitó a 110° C durante 12 horas. Se añadió 30 ml de H_2O a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, UV254, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 47%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 243.1$.

Intermedio **B12**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B12.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 206.2$.

Intermedio **B13**: 3-(3-(metilsulfonil)propoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

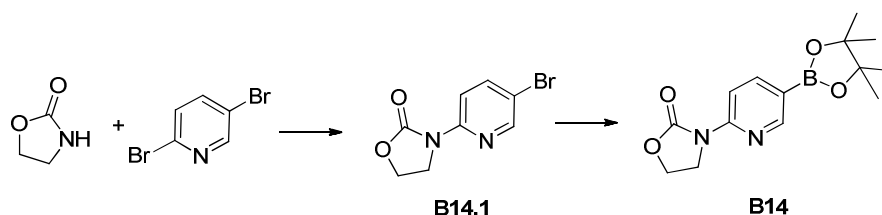


3-bromo-5-(3-bromopropoxi)piridina (**B13.1**): Una mezcla de 5-bromopiridin-3-ol (500 mg, 2.87 mmol), 1,3-dibromopropano (870 mg, 4.31 mmol), NaH (230 mg, 5.74 mmol) y DMF (10 ml) se agitó a 0° C durante 12 horas. A la mezcla se añadió agua (10 ml), se extrajo con EA (10 ml x 3), los extractos se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 36%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 296.0$.

3-bromo-5-(3-(metilsulfonil) propoxi)piridina (**B13.2**): Una mezcla de **B13.1** (300 mg, 1.02 mmol), $NaOSO_3CH_3$ (156 mg, 1.53 mmol), y DMSO (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 10 ml de agua a la mezcla, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), las capas orgánicas se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, UV254, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 40%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 294.0$.

Intermedio **B13**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B13.2**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 260.1$.

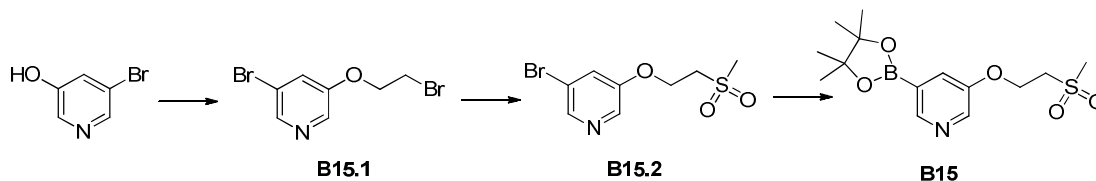
Intermedio **B14**: 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona



3-(5-bromopiridin-2-il)oxazolidin-2-ona (**B14.1**): Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1.0 g, 4.21 mmol), pirrolidin-2-ona (1.1 g, 12.7 mmol), K_2CO_3 (1.16 g, 8.42 mmol), CuI (40 mg, 0.21 mmol), N1, N1, N2, N2-tetrametiletano-1,2-diamina (50 mg, 0.42 mmol) y dioxano (10 ml) se agitó a 110° C durante 12 horas. A la mezcla se añadió agua (30 mL), se extrajo con EA (20 ml x 3), los extractos se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, UV254, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 37%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 244.9$.

Intermedio **B14**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B14.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 291.0$.

Intermedio **B15**: 3-(2-(metilsulfonil) etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

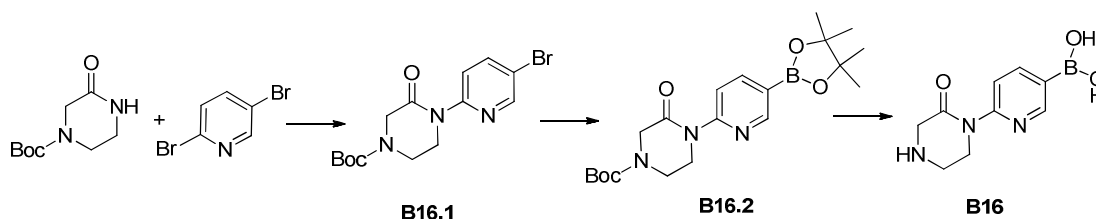


3-bromo-5-(2-bromoetoxi)piridina (**B15.1**): Una mezcla de 5-bromopiridin-3-ol (500 mg, 2,87 mmol), 1,2-dibromoetano (810 mg, 4.31 mmol), K_2CO_3 (792 mg, 5.74 mmol) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua, se extrajo con EA (10 ml x 3), las capas orgánicas se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, PE/EA = 100/1 a 2 / 1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 20%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 279.9$.

3-bromo-5-(2-(metilsulfonyl)etoxi)piridina (**B15.2**): Una mezcla de **B15.1** (200 mg, 0.71 mmol), $NaOSOCH_3$ (126 mg, 1.07 mmol), y DMSO (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió agua (10 mL), se extrajo con EA (10 ml x 3), los extractos se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 61%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 280.0$.

Intermedio **B15**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B15.2**. LC- MS: $[M+H]^+ = 328.2$.

Intermedio **B16**: Ácido 6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-ilborónico

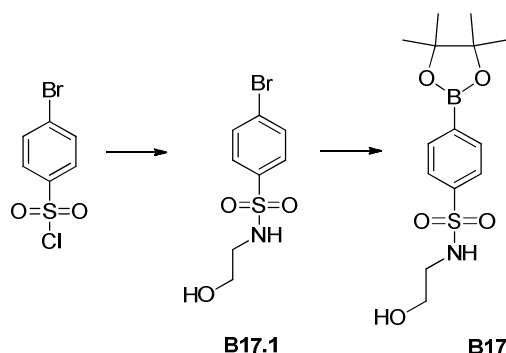


4-(5-bromopiridin-2-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**B16.1**): Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1.0 g, 4.21 mmol), pirrolidin-2-ona (2.54 g, 12.7 mmol), K_2CO_3 (1.16 g, 8.42 mmol), CuI (40 mg, 0.21 mmol), N1, N1, N2, N2-tetrametiletano-1,2-diamina (92 mg, 0.63 mmol) y dioxano (10 ml) se agitó a 110° C durante 12 horas. A la mezcla se añadió agua (30 ml), se extrajo con EA (20 ml x 3), las capas orgánicas se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, PE/EA = 100/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 50%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 356.1$.

3-oxo-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**B16.2**): El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B16.1**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 404.0$.

Intermedio **B16**: Una mezcla de **B16.2** (100 mg, 0.31 mmol) en HCl/dioxano (0.6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió agua (30 ml), se extrajo con EA (20 ml x 3), los extractos se lavaron con agua (25 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron mediante HPLC Preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 40%) como un sólido gris. LC- MS: $[M+H]^+ = 222.2$.

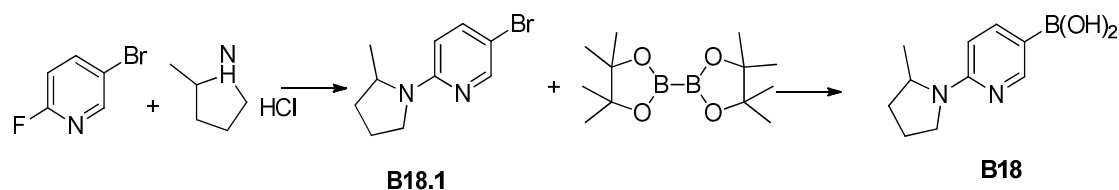
Intermedio **B17**: N - (2-hidroxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida



4-bromo-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (**B17.1**): A una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (2.0 g, 7.9 mmol) en DCM (30 mL) se añadió 2-aminoetanol (4.8 g, 79 mmol) y DIPEA (2.0 g, 15.8 mmol) a 0° C, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOH (10 ml x 2), se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, rendimiento del 90%) como un sólido blanco. LC- MS: $[M+H]^+ = 281.9$.

Intermedio **B17**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B17.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 328.0$.

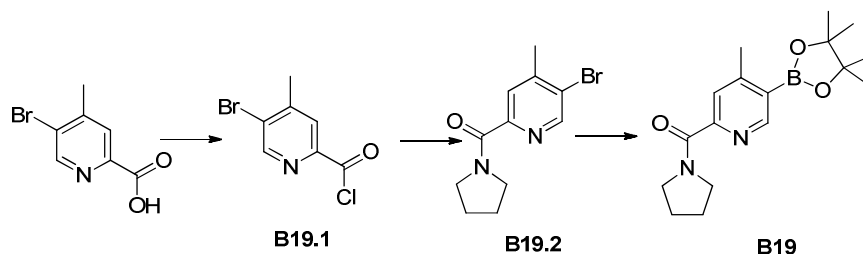
Intermedio **B18**: Ácido 6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico



5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridina (**B18.1**): A una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (5.71 mmol, 1 g) en H₂O (3 mL) se añadió hidrocloreto de 2-metilpirrolidina (8.57 mmol, 0.73 g) y K₂CO₃ (11.43 mmol, 1.58 g) y la mezcla se agitó a 115° C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (fase inversa, C-18, 10 mmol NH₄HCO₃:CH₃OH = 0-80%, UV254 y UV214) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 65%) como un aceite amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 241.1$.

Intermedio **B18**: A una solución de **B18.1** (0.622 mmol, 150 mg), bis(pinacolato)diboro (158 mg, 0.622 mmol) y KOAc (1.24 mmol, 121 mg) en dioxano (6 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0.062 mmol, 45.5 mg). La mezcla de reacción se calentó a 90° C durante 2 horas bajo N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el filtrado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 207.2$.

Intermedio **B19**: (4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il) metanona



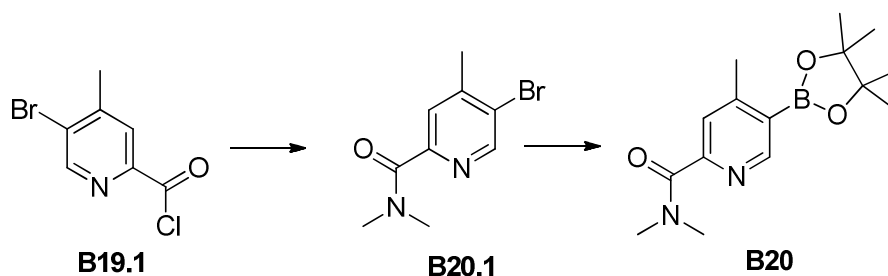
Cloruro de 5-bromo-4-metilpicolinoil (**B19.1**): Una mezcla de ácido 5-bromo-4-metilpicolínico (5.6 mmol, 1.2 g) y 10 ml de cloruro de tionilo se agitó a 90° C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g, 77%) como un sólido amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 236.1$.

(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**B19.2**): A una solución de pirrolidina (3.21 mmol, 228 mg) en 10 ml de DCM a 0° C se añadió DIPEA (6.42 mmol, 829 mg). Después de agitar a 0° C durante 10 min, a la mezcla se

añadió **B19.1** (2.14 mmol, 500 mg) en porciones, se agitó a 0° C durante 20 min, luego se dejó calentando a temperatura ambiente, y se agitó durante otras 2 horas, concentrado y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE:EA = 0-40%, UV254&UV280 nm) para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 97%) como un sólido amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 269.1$.

- 5 Intermedio **B19**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B19.2**. LC- MS: $[M+H]^+ = 317.3$.

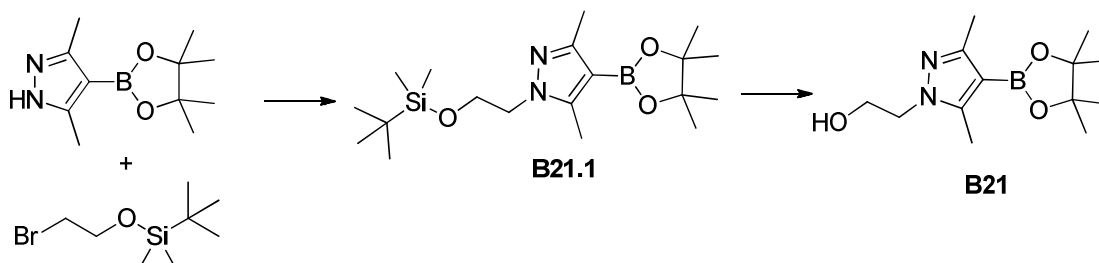
Intermedio **B20**: 4-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



- 10 **5-bromo-N, N,4-trimetilpicolinamida (B20.1)**: A una solución de hidrocloreto de dimetilamina (3.21 mmol, 262 mg) en 10 mL de DCM a 0 °C se añadió DIPEA (6.424mmol, 829 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió **B19.1** (2.141mmol, 500 mg) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE:EA = 0-50%, UV254&UV280 nm) para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 97%) como un sólido amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 243.1$.

- 15 Intermedio **B20**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B20.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 291.2$.

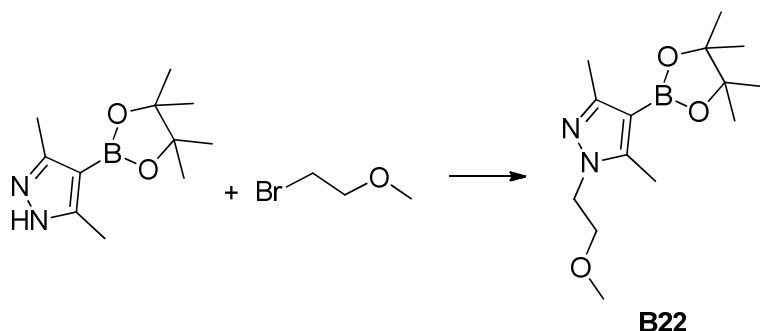
Intermedio **B21**: 2-(3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanol



- 20 **1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (B21.1)**: A una solución de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (300 mg, 1.35 mmol) en CH₃CN (5 mL) se añadió Cs₂CO₃ (800 mg, 2.702 mmol) y (2-bromoetoxi)(terc-butildimetilsilano) (50 mg, 1.892 mmol). La mezcla se agitó a 90° C durante la noche se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE:EA = 0-15%, UV254 &UV280) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 77%) como un aceite de color amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 381.7$.

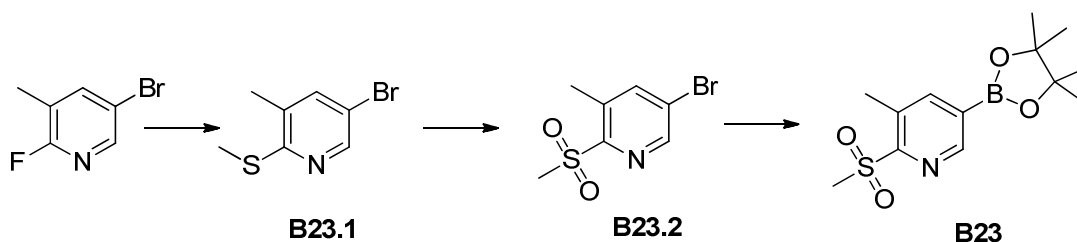
- 25 Intermedio **B21**: A una solución de **B21.1** (300 mg, 0.79 mmol) en THF (6 mL) se añadió TBAF(412 mg 1.58 mmol). La mezcla se agitó a 30° C durante 3 horas, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 48%) como un aceite de color amarillo. LC- MS: $[M+H]^+ = 267$.

Intermedio **B22**: 1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



A una solución de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.68 mmol, 150 mg) en CH₃CN (5 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0.95 mmol, 130.5mg). La mezcla se agitó a 90° C durante 6 horas, se concentró bajo presión reducida, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, PE:EA = 0-20%, UV254 & UV280 nm) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 52%) como un sólido amarillo. LC- MS: [M+H]⁺ = 281.5.

Intermedio **B23**: 3-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

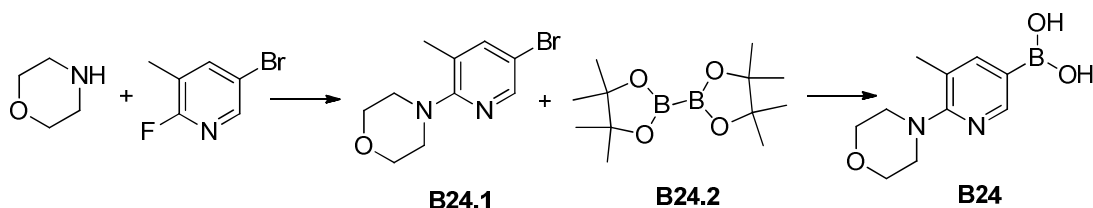


5-bromo-3-metil-2-(metiltio)piridina (B23.1): Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (1 g, 5.26 mmol), CH₃SNa (479 mg, 6.84 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 3.5 h a 0° C bajo N₂. La mezcla se diluyó con 50 mL de agua, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 50 mL de agua y 50 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 95%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 218.

5-bromo-3-metil-2-(metilsulfonil)piridina (B23.2): A una mezcla de **B23.1** (1.1 g, 5 mmol) en DCM (11 ml) se añadió m-CPBA (2.58 g, 15 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó con solución acuosa de NaOH 2 mol/L (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 50 mL de H₂O y 50 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1.2 g, 96%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 249.9.

Intermedio **B23**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** por **B23.2**. LC- MS: [M+H]⁺ = 216.1 (el ms⁺ del ácido borónico correspondiente).

Intermedio **B24**: **B24**: Ácido (5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)borónico

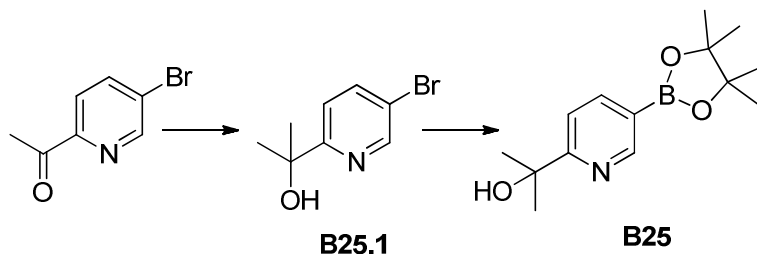


4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)morfolina (B24.1): Se calentó una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (2.5 g, 13.2 mmol), morfolina (3.4 g, 39.6 mmol), K₂CO₃ (5.5 g, 39.6 mmol) en 40 mL de DMSO a 120° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 200 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 150 mL de agua y 150 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1.8 g, 53%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺

= 257.0.

Intermedio **B24**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** por **B24.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 223.3$.

Intermedio **B25**: 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propan-2-ol



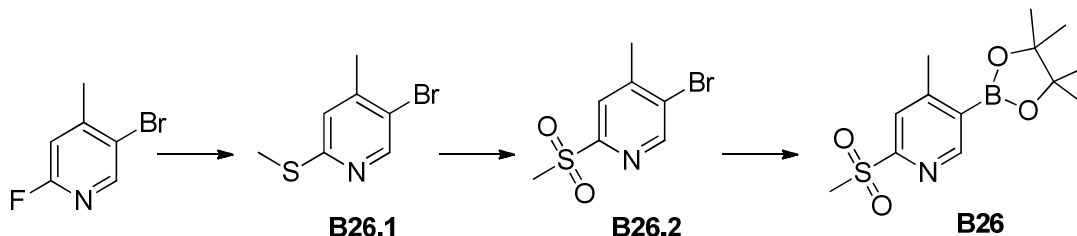
5

2-(5-bromopiridin-2-il) propan-2-ol (**B25.1**): A una mezcla de 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona (400 mg, 2 mmol) en 8 mL de THF se añadió 6 mL de CH_3MgBr (1 mol/L) a -15°C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 5 horas a 25°C , se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (30 mL) y se agitó durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua y 50 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (PE/EA = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 42%) como un aceite incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.54 (s, 6H), 7.31 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H).

10

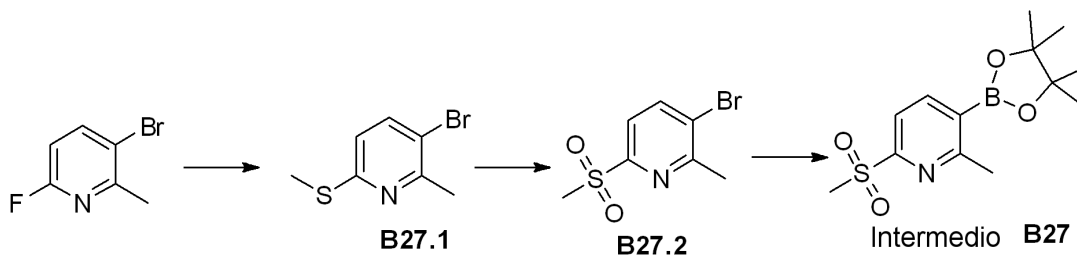
Intermedio **B25**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B25.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 264.2$.

15 Intermedio **B26**: 4-metil-2-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B23** por la sustitución de 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina con 5-bromo-2-fluoro-4-metilpiridina LC- MS: $[M+H]^+ = 298.1$.

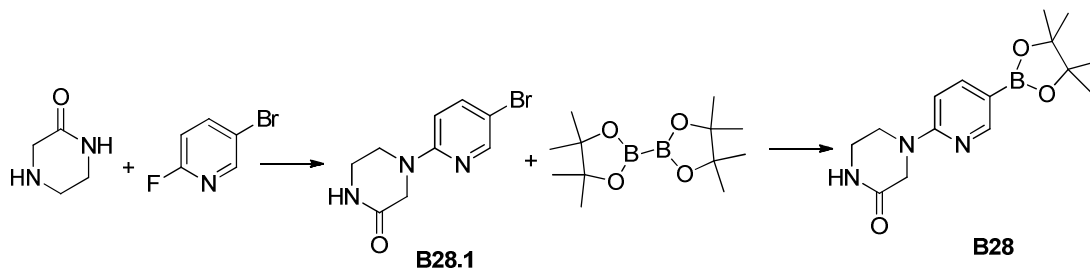
Intermedio **B27**: 2-metil-6-(metilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



20

El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B23** por la sustitución de 5-bromo-2-fluoro-3-metilpiridina con 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina LC- MS: $[M+H]^+ = 298.1$.

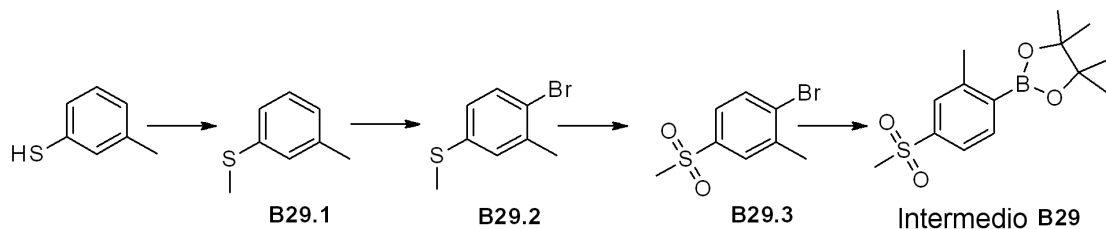
Intermedio **B28**: 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona



5 capa orgánica combinada se lavó con 100 mL de agua, y 100 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, el residuo se purificó en gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10:1$) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 17%) como un sólido blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255.9$.

Intermedio **B28**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B28.1**. LC- MS: $[M+H]^+ = 304.3$.

10 Intermedio **B29**: 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)1,3,2-dioxaborolano



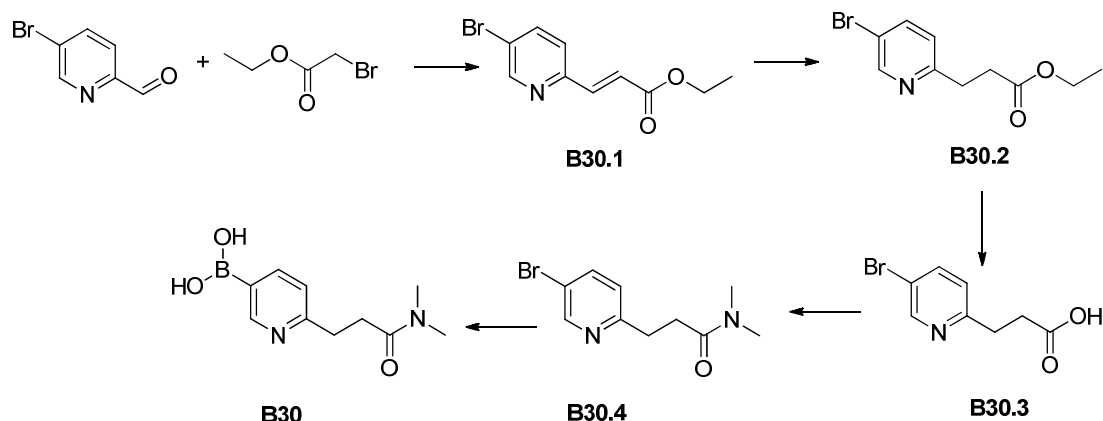
15 se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron. El residuo se purificó mediante gel de sílice (eluyendo con PE/EA = 100: 0) para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 59%) como un aceite incoloro. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 C, se añadió por goteo Br₂ (1.5 g, 9.42 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 25° C . La mezcla se concentró y se purificó en gel de sílice (eluyendo con PE) para proporcionar el compuesto del título (1.7 g, 85%) como un aceite incoloro. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 de agua, después se extrajo con DCM (50 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con PE/EA=7:3) para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, 66%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.50 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 7.62 (dd, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (d, 1H). LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249.1$.

Intermedio **B29**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B29.3**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 314.0$.

Intermedio B30: Ácido (6- (3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridin-3-il)borónico



3- (5-bromopiridin-2-il)acrilato de (E)-etilo (**B30.1**): Una mezcla de 5-bromopicolinaldehído (0.93 g, 5 mmol), 2-bromoacetato de etilo (1.25 g, 7.5 mmol), NaHCO_3 (1.26 g, 15 mmol), PPh_3 (1.83 g, 7 mmol), agua (10 mL) en 5 mL de acetato de etilo se agitó durante 16 horas a 25° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (PE/EA=6:1) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, 85%) como un sólido blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.0$.

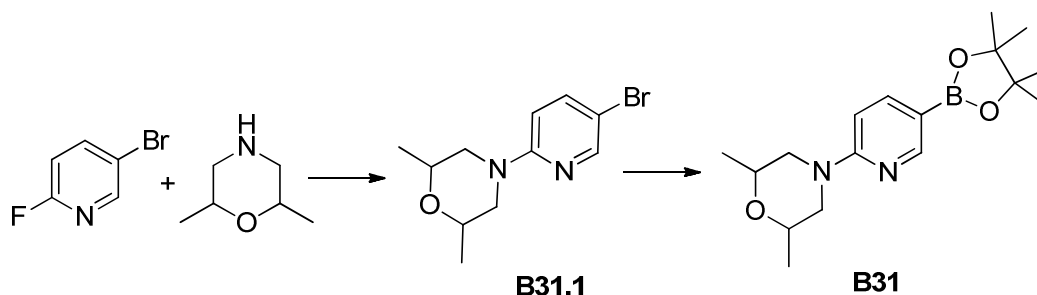
3- (5-bromopiridin-2-il)propanoato de etilo (**B30.2**): Una mezcla de **B30.1** (1 g, 3.9 mmol), CuCl (406 mg, 4.1 mmol) en 20 mL de MeOH se enfrió a 0° C, se añadió NaBH_4 (1.18 g, 31.2 mmol) en porciones, la mezcla se agitó durante 5 horas a 0° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se filtró, se concentró a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice (PE/EA = 0 a 20%) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 60%) como un aceite incoloro. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260.0$.

Ácido 3- (5-bromopiridin-2-il) propanoico (**B30.3**): Una mezcla de etilo **B30.2** (600 mg, 2.32 mmol), NaOH (928 mg, 23.2 mmol) en la solución mixta de THF (14 mL), agua (7 mL) y MeOH (7 mL) se agitó durante 2 horas a 40° C. La mezcla se ajustó a pH=2-3 con HCl 1N, luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con DCM/MeOH (10/1) (40 mL x 4), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 70%) como un sólido de color blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.0$.

3-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilpropanamida (**B30.4**): Una mezcla de **B30.3** (400 mg, 1.74 mmol), hidrócloruro de dimetilamina (570 mg, 6.96 mmol), HATU (992 mg, 2.61 mmol), DIEA (1.79 g, 13.92 mmol) y DCM (20 mL) se agitó durante 5 horas a 25° C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 58%) como un sólido blanco. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.0$.

Intermedio **B30**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** con **B30.4**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.3$ para éster pinacólico del ácido borónico; 223.1 para ácido borónico.

Intermedio **B31**: 2,6-dimetil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina

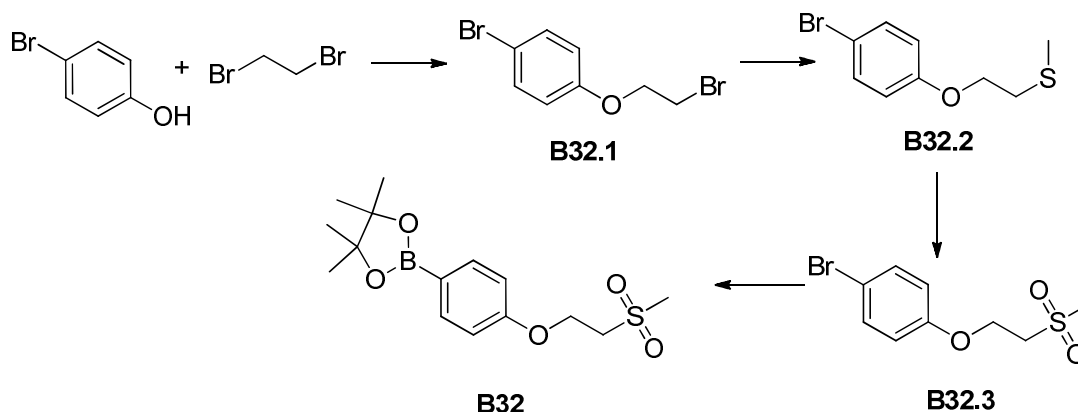


4- (5-bromopiridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (**B31.1**): Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (3.0 g, 20 mmol) a una solución de 2,6-dimetilmorfolina (6.9 g, 60 mmol) y K_2CO_3 (8.3 g, 60 mmol) en 10 mL de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 130° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 100 mL de H_2O , seguido de extracción con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con salmuera

(100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4.38 g, 81%) como un sólido amarillo. LC- MS: [M+H]⁺ = 273.0.

Intermedio **B31**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B31.1**. LC- MS: [M+H]⁺ = 319.0.

5 Intermedio **B32**: 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2-(metilsulfonyl)etoxy) fenil)-1,3,2-dioxaborolano



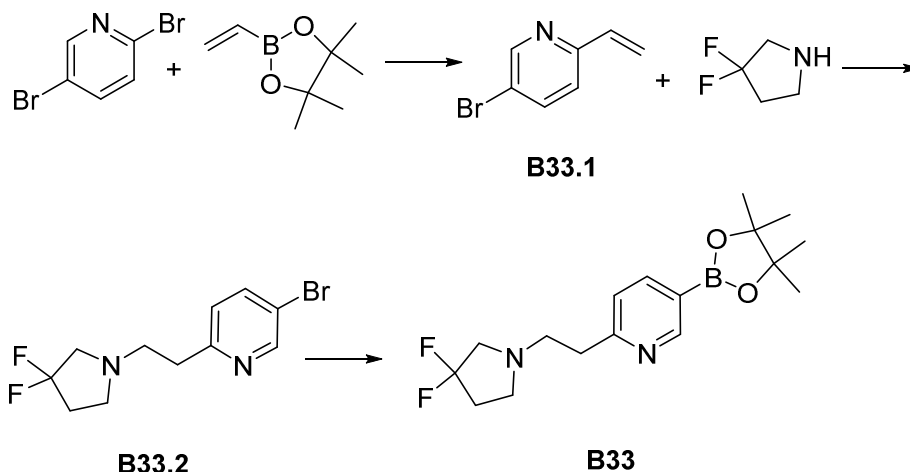
10 **1-bromo-4-(2-bromoetoxy)benzene (B32.1)**: Una mezcla de 4-bromofenol (4.3 g, 25 mmol), 4-bromofenol (12.7 g, 67.5 mmol), NaOH (1.6 g, 40 mmol) en H₂O (20 ml) se calentó a reflujo durante 11 horas. Se añadió DCM (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4.2 g, 60%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2-(4-bromofenoxi)etil)(metil)sulfano (B32.2): Una mezcla de **B32.1** (4.3 g, 25 mmol), CH₃SNa (6.12 g, 45 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a 90° C durante 18 horas. Se añadió DCM (50 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2.9 g, 80%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **1-bromo-4-(2-(metilsulfonyl)etoxy)benzene (B32.3)**: Una mezcla de **B32.2** (2.9 g, 12 mmol), m-CPBA (7.28 g, 36 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió DCM (50 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc = 1/1 para proporcionar el compuesto del título (2.7 g, 80%) como un sólido amarillo pálido. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Intermedio **B32**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B32.3**. LC- MS: [M+H]⁺ = 327.2.

Intermedio **B33**: 2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



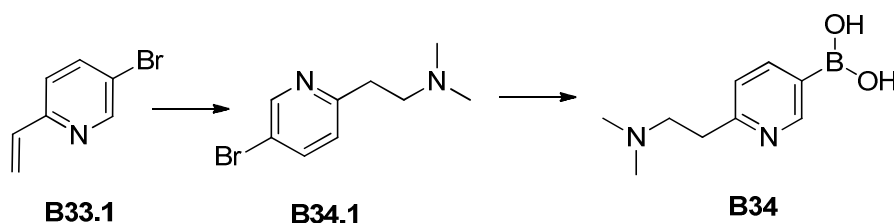
25 **5-bromo-2-vinilpiridina (B33.1)**: Se añadió Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0.4 mmol) a una suspensión agitada de 2,5-dibromopiridina (5 g, 21 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3.6 g, 23 mmol) en una mezcla de 1,4-

dioxano (40 mL) y una solución saturada de carbonato sódico (12 mL). La mezcla se agitó a 100° C durante 16 horas en un tubo sellado bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (columna de gel de sílice, diclorometano en heptano 20/80 a 80/20) para proporcionar el compuesto del título (2.9 g, 77%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: [M+H]⁺ = 186.0.

5-bromo-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)piridina (B33.2): Se añadió **B33.1** (500 mg, 2.72 mmol) a una solución de 3,3-difluoropirrolidina (930 mg, 8.16 mmol) en ácido acético (3 mL), y la mezcla se agitó a 100° C durante 18 horas. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10: 1, cloroformo: metanol = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 68%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: [M+H]⁺ = 293.0.

Intermedio B33: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B33.2**. LC- MS: [MH]⁺ = 257.2 (MH⁺ del ácido borónico).

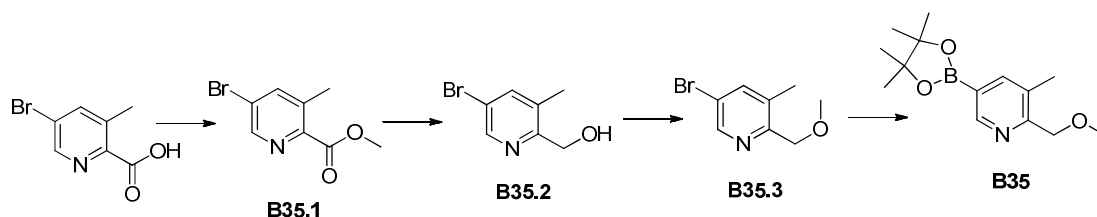
Intermedio B34: Ácido (6-(2-(dimetilamino)etil)piridin-3-il)borónico



2-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetiletanamina (B34.1): Una solución de dimetilamina 2.0 M (27 mL, 54 mmol) en THF se añadió a una solución de 5-bromo-2-vinil-piridina (1.0 g, 5.4 mmol) en ácido acético (7 mL). La mezcla se agitó a 80° C durante la noche y a 90° C durante dos días, después se inactivó mediante la solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10: 1, cloroformo: metanol = 10: 1) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 60%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: [M+H]⁺ = 231.1.

Intermedio B34: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** con **B34.1**. LC- MS: [M+H]⁺ = 195.2.

Intermedio B35: 2-(metoximetil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



5-bromo-3-metilpicolinato de metilo (B35.1): A una solución de ácido 5-bromo-3-metilpicolínico (500 mg, 2.31 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió SOCl₂ (275 mg, 23.1 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90° C durante 4 horas. El solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 94%) como un sólido blancuzco. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: [M+H]⁺ = 232.0.

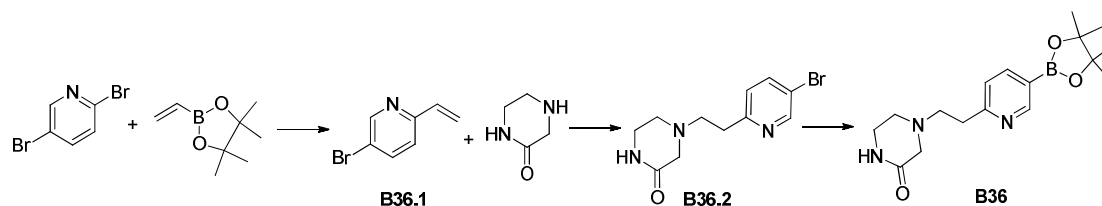
(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)metanol (B35.2): A una solución de **B35.1** (500 mg, 2.7 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió NaBH₄ (826 mg, 21.7 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90° C durante 2 horas. El solvente se eliminó. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (15 mL). La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 68%) como un aceite de color amarillo pálido. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: [M+H]⁺ = 204.2.

5-bromo-2-(metoximetil)-3-metilpiridina (B35.3): Se añadió yoduro de metilo (254 mg, 1.79 mmol) a una suspensión

agitada de **B35.2** (300 mg, 1.49 mmol) y NaH (89 mg, 2.23 mmol) en THF (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DCM (20 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC Preparativa (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 96%) como un sólido. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 218.1$.

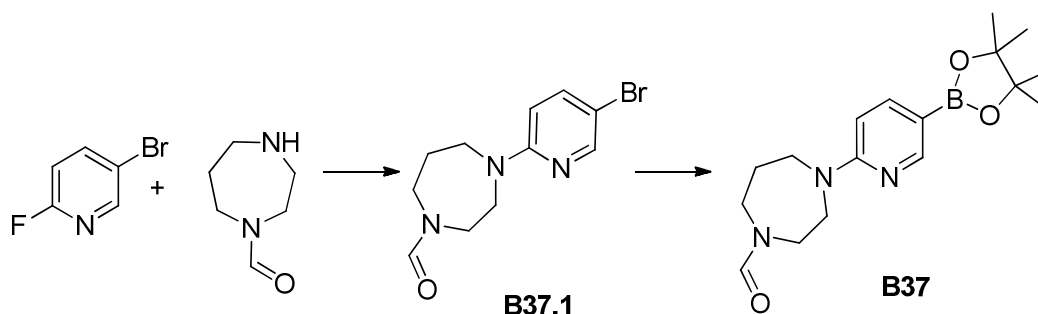
Intermedio **B35**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B1** por la sustitución de **B1.4** con **B35.3**. LC- MS: $[M+H]^+ = 264.0$.

Intermedio **B36**: 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)etil)piperazin-2-ona



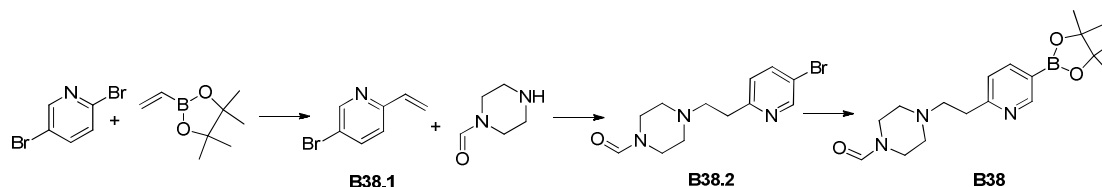
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B33** por la sustitución de 3,3-difluoropirrolidina con piperazin-2-ona. LC- MS: $[M+H]^+ = 332.0$.

Intermedio **B37**: 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carbaldehído



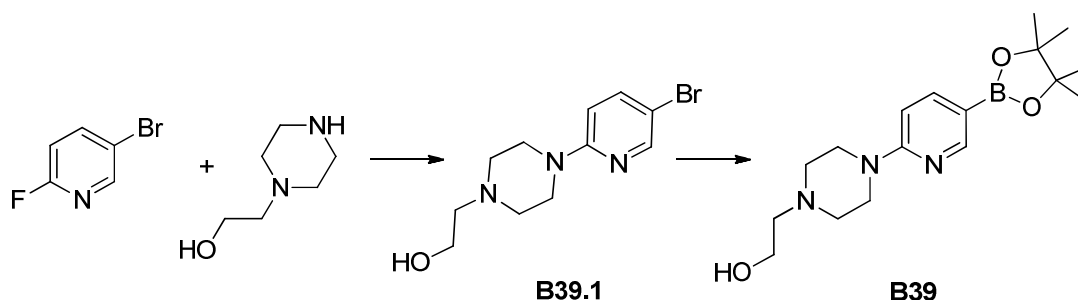
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B31** por la sustitución de 2,6-dimetilmorfolina con 1-formil-1,4-diazepan-6-ilo. LC- MS: $[M+H]^+ = 332.3$.

Intermedio **B38**: 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)etil)piperazin-1-carbadehído



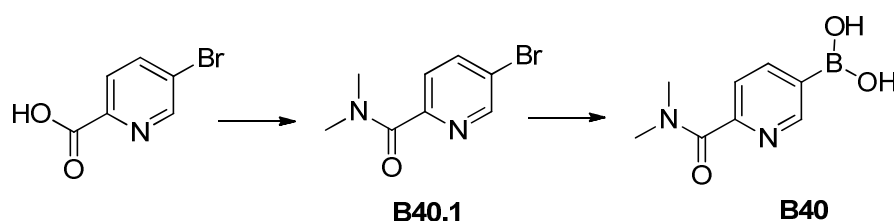
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B33** por la sustitución de 3,3-difluoropirrolidina con piperazin-1-carbaldehído. LC- MS: $[M+H]^+ = 346.3$.

Intermedio **B39**: 2-(4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B31** por la sustitución de 2,6-dimetilmorfolina con 2-(piperazin-1-il)etanol. LC- MS: $[M+H]^+ = 334.2$.

Intermedio **B40** : Ácido (6- (dimetilcarbamoil)piridin-3-il)borónico



5

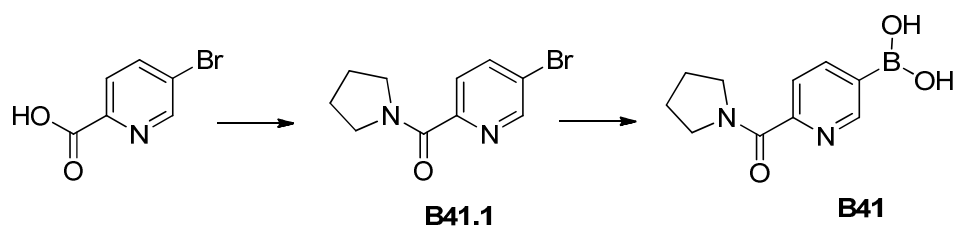
5-bromo-N, N-dimetilpicolinamida (B40.1): A una solución del ácido 5-bromopicolínico (1.5 g, 7.42 mmol) en DCM (15 mL) se añadió cloruro de oxalilo (5 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 40° C durante 1 hora, se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (20 mL), y DIPEA (1.5 g) y se añadió dimetilamina (600 mg) sucesivamente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando PE/EA 5:1 para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 49%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 231.1$.

10

Intermedio B40: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** con **B40.1**. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 195.4$.

15

Intermedio **B41**: Pirrolidin-1-il(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanona

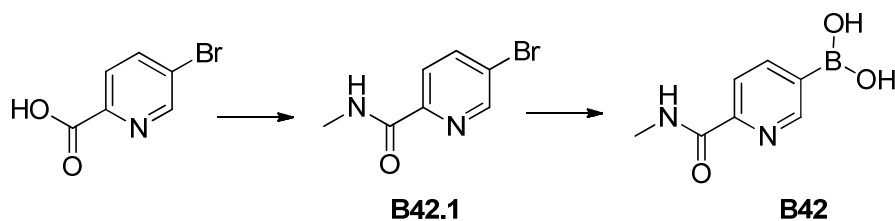


(5-bromopiridin-2-il) (pirrolidin-1-il)metanona (B41.1): El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B40.1** por la sustitución de dimetilamina con pirrolidina.

20

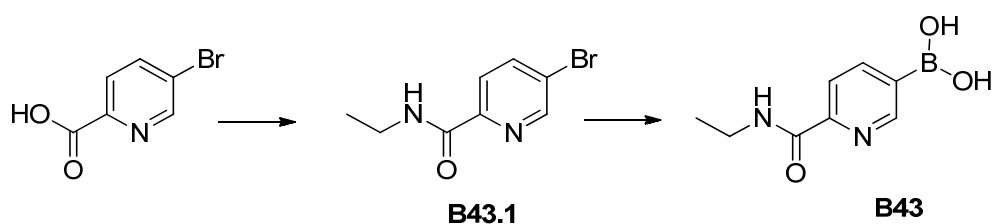
Intermedio B41: A una solución de **B41.1** (70 mg), bis(pinacolato)diboro (77 mg, 0.305 mmol) y KOAc (59 mg, 0.604 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (20 mg). La mezcla de reacción se calentó a 110° C durante 2 horas bajo N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, el filtrado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 303.2$ (para el ácido borónico, LC-MS: $[M+H]^+ = 221.2$)

Intermedio **B42**: *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B41** por la sustitución de dimetilamina con metanamina. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 181.1$.

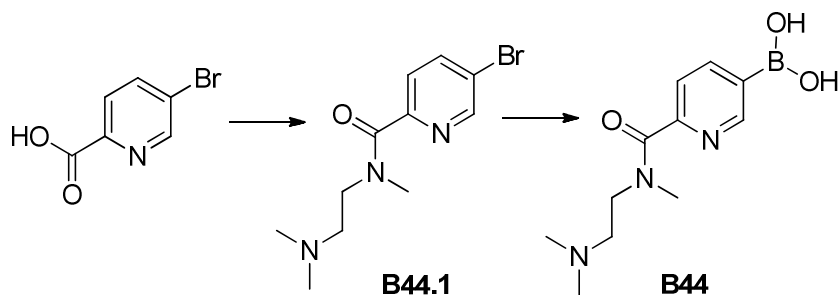
Intermedio **B43**: N-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



5

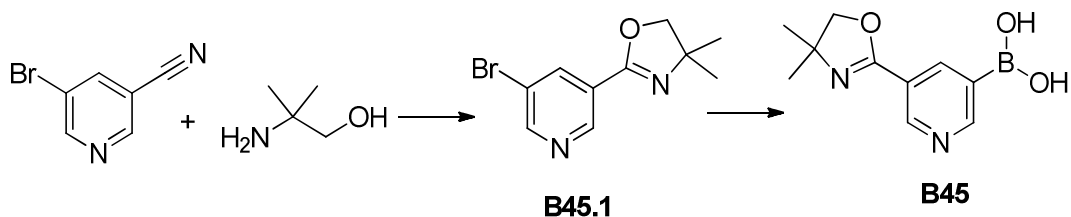
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B41** por la sustitución de dimetilamina con etanamina. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio **B44**: N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida



- 10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B41** por la sustitución de dimetilamina con N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC- MS: $[M+H]^+ = 252.2$.

Intermedio **B45** : Ácido (5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)borónico

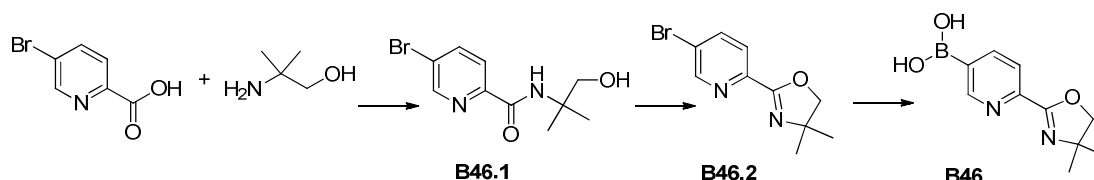


- 15 **2-(5-Bromopiridin-3-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol (B45.1)**: Se colocó cloruro de zinc (73.7 mg, 0.55 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL, se fundió tres veces a alta presión y se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo N_2 antes de añadir una solución de 5-bromonicotinonitrilo (1 g, 5.5 mmol) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (513 mg, 5.8

mmol) en clorobenceno seco (15 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 horas bajo N₂. Los volátiles se eliminaron al vacío y se añadió agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA: 100/1 a 3/1) proporcionó el compuesto del título (1 g, 71%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 257.1.

Intermedio **B45**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** con **B45.1**. LC- MS: [M+H]⁺ = 221.2.

Intermedio **B46**: Ácido (6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)piridin-3-il)borónico

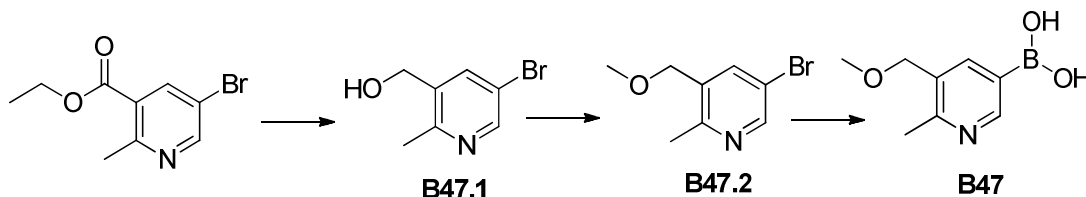


5-bromo-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)picolinamida (B46.1): Se añadió cloruro de tionilo (10 mL, 150 mmol) al ácido 5-bromopicolínico sólido (1.2 g, 6 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y los volátiles se eliminaron al vacío. El cloruro del ácido crudo se disolvió en DCM seco (20 mL) y la solución se añadió lentamente a 0 °C a una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1.6 g, 18 mmol) en DCM (5 mL). Después de agitar 48 horas a temperatura ambiente, se eliminaron los solventes al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 100/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 93%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 273.1.

2-(5-bromopiridin-2-il)-4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol (B46.2): Una solución de **B46.1** (1 g, 3.7 mmol) en cloruro de tionilo (967 mmol, 5 mL) se agitó 12 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y se añadió DCM seco (20 mL). La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa de NaOH 2 N (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EA = 100/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 91 %) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 257.0.

Intermedio **B46**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** por **B46.2**. LC- MS: [M+H]⁺ = 221.1.

Intermedio **B47** : Ácido (5-(metoximetil)-6-metilpiridin-3-il)borónico

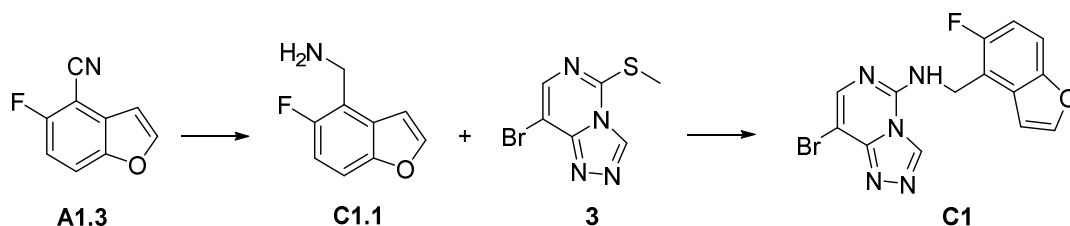


(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)metanol (B47.1): A una solución de 5-bromo-2-metilnicotinato de etilo (1.0 g, 4.1 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió borohidruro de sodio (500 mg, 12.5 mmol) en porciones a 0° C. Después de 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). Luego la reacción se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA = 100/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 79%) como un sólido blanco. LC- MS: [M+H]⁺ = 201.9.

5-bromo-3-(metoximetil)-2-metilpiridina (B47.2): A una mezcla de **B47.1** (200 mg, 1.0 mmol) en THF (10 mL) se añadió lentamente NaH (60% en peso, 48 mg, 1.2 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 min, luego se añadió por goteo CH₃I (213 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante otras 2 horas, se inactivó con agua (5 mL), se extrajo con EA (10 mL x 3), los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (gel de sílice, UV254, PE/EA = 5/1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 70%) como un aceite claro. LC- MS: [M+H]⁺ = 217.9.

Intermedio **B47**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Intermedio **B18** por la sustitución de **B18.1** por **B47.2**. LC- MS: [M+H]⁺ = 182.2.

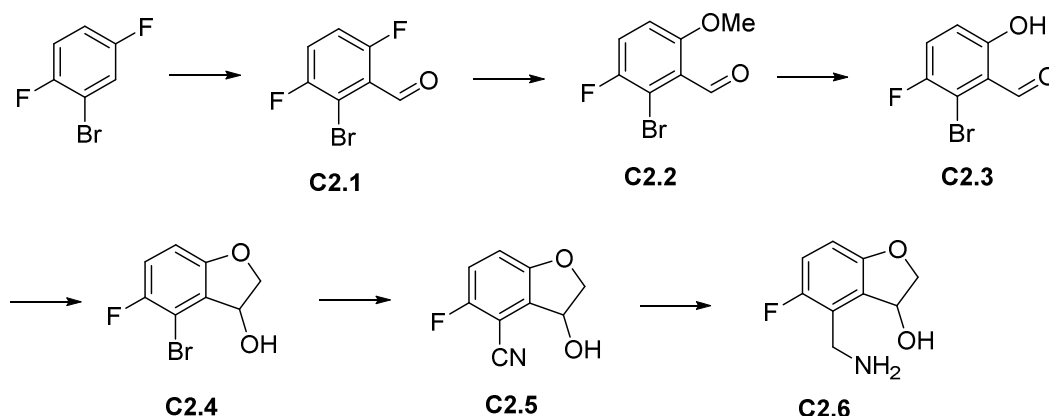
Intermedio **C1**: 8-bromo-N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



(5-fluorobenzofurano-4-il)metanamina (**C1.1**): A una solución de 5-fluorobenzofurano-4-carbonitrilo (A1.3) (1 g, 6.2 mmol) en MeOH (15 ml) y NH₄OH (2 mL) se añadió Ni Raney (500 mg) bajo N₂. La suspensión resultante se desgasificó al vacío y se llenó nuevamente con H₂ a través de un globo. Luego la reacción se agitó a temperatura ambiente con un globo de H₂ durante la noche, se filtró con una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM-DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 88%) como un aceite de color amarillo. LC- MS: [M+H]⁺ = 166.

8-bromo-N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (**C1**): Una mezcla de (5-fluorobenzofurano-4-il)metanamina (**C1.1**) (203 mg, 1.23 mmol) y 8-bromo-5-(metiltio)-[1,2,4] triazolo[4,3-c]pirimidina (**3**) (200 mg, 0.82 mmol) se agitó a 40° C durante 12 horas. Después de terminar la reacción, se añadió EA (15 mL). El sólido se filtró y se lavó con EA (3 mL x3). El sólido se recolectó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 17%). LC- MS: [M+H]⁺ = 362.

Intermedio **C2**: (4 -((8-bromo-[1,2,4] triazolo [4,3-f]pirimidin-5-ilamino)metil) -5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-3-ol



2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (**C2.1**): A una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (16 g, 83 mol) en 200 mL de THF en atmósfera de N₂ a -78° C se añadió por goteo LDA (54 mL, 108 mmol). Después de agitar a -78° C durante 45 min, se añadió DMF (18.2 g, 249 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 horas a -78° C. La mezcla de reacción se calentó a 0° C, se añadió 200 ml y se añadió NH₄Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml x 1), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc/PE = 1/30) para proporcionar el compuesto del título (11 g, 60%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 - 7.34 (m, 2H), 10.20 (dd, 1H).

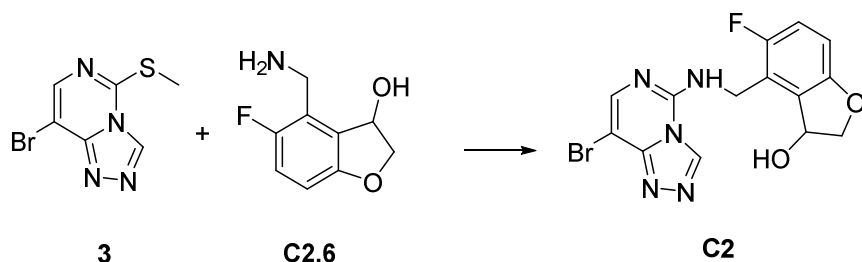
2-bromo-3-fluoro-6-metoxibenzaldehído (**C2.2**): A una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (**C2.1**) (8.4 g, 38.0 mmol) en THF seco (40 mL) y MeOH (80 mL) se añadió una solución de MeONa (2.26 g, 41.8 mmol) en MeOH (40 mL) a 60° C en un período de 30 min, y la mezcla resultante se agitó a 60° C durante 16 horas. El solvente se eliminó y se añadió agua (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, y luego se trituró con PE/EA 10:1 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (7.04 g, 80%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.92 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 10.38 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 233.1.

2-bromo-3-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (**C2.3**): A una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metoxibenzaldehído (**C2.2**) (5 g, 21.4 mol) en 100 mL de DCM bajo N₂ a -78° C se añadió por goteo BBr₃ (26 ml, 26 mmol, 1.0 mol/L en DCM). La solución se agitó a -78° C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 100 ml de NH₄Cl saturado a 0° C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla resultante se extrajo con DCM (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con 400 mL de salmuera, se secó sobre (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución con EA al 0-50% en PE) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 85%) como un sólido de color amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94 (dd, 1H), 7.29 (dt, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.78 (s, 1H).

5-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano-4-carbonitrilo (**C2.5**): Una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-

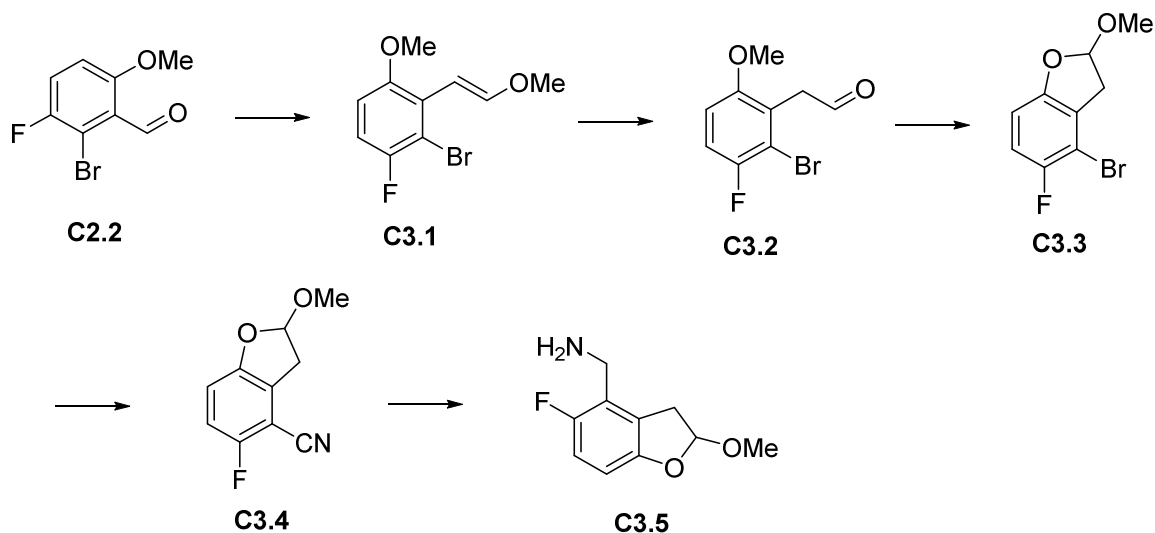
hidroxibenzaldehído (**C2.4**) (2.7 g, 11.6 mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2 g, 17.4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.4 g, 1.2 mmol) en 50 mL de DMF se agitó bajo N_2 a 120° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 150 mL de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con 200 mL de salmuera, se secó sobre (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de elución: EA al 0-50% en PE) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 60%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.91 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H).

4 - (aminometil)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-3-ol (**C2.6**): A00 una solución de 5-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano-4-carbonitrilo (**C2.5**) (1 g, 5.6 mol) en 20 mL de THF se añadió por goteo BH_3 -THF (22.4 mL, 22.4 mmol). La solución se agitó a 60° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió MeOH cuidadosamente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El proceso se repitió tres veces. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 60%) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.71 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H).



4 - (((8-bromo-1-methyl-5-(2,3-dihydro-4H-benzofuran-3-yl)-1H-1,2,4-triazolo[4,3-c]pyrimidin-5-yl)amino)methyl)-5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (**C2**): A una solución de 4-(aminometil)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-3-ol (**3**) (400 mg, 1.6 mmol) en 2 mL de diclorometano se añadió 4-(aminometil)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-3-ol (**C2.6**) (586 mg, 3.2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100° C durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (eluida con MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 17%) como un sólido blanco. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.0$.

Intermedio **C3**: 8-bromo-N-((5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-yl)methyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



2-bromo-1-fluoro-4-metoxi-3-(2-metoxivinil)benzene (**C3.1**): A una suspensión de (metoximetil)trifenilfosfonio (57.41 g, 0.167 mol) en THF seco (250 mL) se añadió LHMDS (1 M en THF, 178.5 mL, 178.5 mmol) a 0° C durante un periodo de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 45 minutos, seguido de la adición de una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metoxibenzaldehído (**C2.2**) (26.0 g, 0.11 mol) en THF seco (100 mL) en más de 30 min. La mezcla resultante se agitó a 25° C durante 2.5 h, y se inactivó con NH_4Cl (200 mL), y se extrajo con Et_2O (150 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL x 1), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, eluyente: EtOAc en PE: 3%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (25.68 g, 88.2%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.53 (d, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.99 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

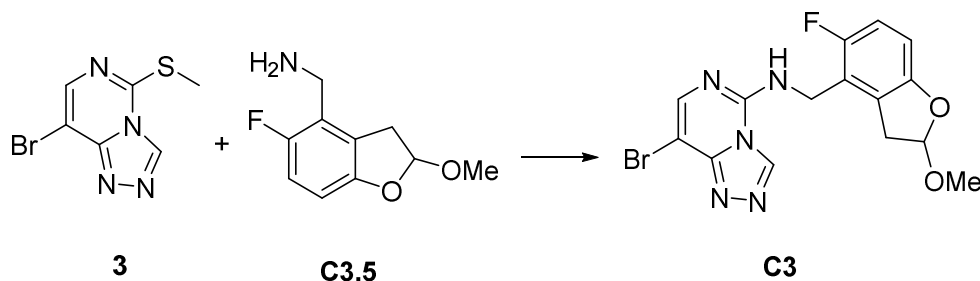
2- (2-bromo-3-fluoro-6-metoxifenil)acetaldehído (**C3.2**): A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxi-3-(2-metoxivinil)benzene (**C3.1**) (25.68 g, 98.4 mmol) en THF (200 mL) se añadió HCl 3 N (100 mL, 300 mmol). La mezcla

resultante se calentó a 60° C durante 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (130 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaHCO₃ (150 ml x 1), salmuera (150 ml x 1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, se eluyó con EtOAc en PE: 2%~4%). El producto crudo se trituró con PE/EtOAc (10: 1, 30 mL) durante 1 hora. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con PE y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13.5 g, 55.5%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (s, 3H), 3.96 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 9.67 (t, 1H).

4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**C3.3**): A una solución de 2-(2-bromo-3-fluoro-6-metoxifenil)acetaldehído (**C3.2**) (11.5 g, 46.56 mmol) en DCM (100 ml) a -78° C se añadió por goteo BBr₃ (1 M en DCM, 140 ml, 140 mmol) en 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0° C, se inactivó con MeOH (30 mL) cuidadosamente y se agitó a 0° C durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 3), y la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (150 mL x 1), salmuera (150 mL x 1), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, se eluyó con EtOAc en PE 1.0% ~ 4.0%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8.6 g, 75%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H), 5.67 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H).

5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano-4-carbonitrilo (**C3.4**): Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano (**C3.3**) (4.0 g, 16.19 mmol), Zn(CN)₂ (3.8 g, 32.39 mmol), Pd(PPh₃)₄ (936 mg, 0.81 mmol) en DMF (35 ml) se calentó a 120° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl (5% acuoso, 30 ml x 2), salmuera (15 ml x 1), se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, se eluyó con EtOAc en PE 2% ~ 4%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.0 g, 64%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.21 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 5.73 (dd, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H).

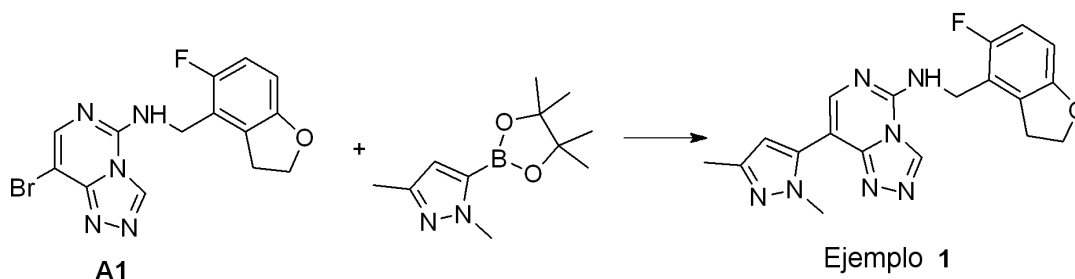
(5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metanamina (**C3.5**): Una mezcla de 5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano-4-carbonitrilo (**C3.4**) (2.0 g, 8.1 mmol), Ni Raney (0.2 g), en NH₃ 7 N en MeOH (60 mL) y MeOH (30 mL) se purgó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró con Celite y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, se eluyó con EtOAc en PE 10%~40%; luego NH₃ 1 N en MeOH/DCM 10%~15%) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.85 g, 90%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07 (d, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.81 (d, 2H), 5.65 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 198.2.



8-bromo-N-((5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (**C3**): Una mezcla de (5-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanamina (**C3.5**) (500 mg, 2.54 mmol), 8-bromo-5-(metiltio)-[1,2, 4]triazolo[4,3-c]pirimidina (**3**) (320 mg, 1.30 mmol) en DCM (2 mL) se calentó a 50° C en un recipiente abierto durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, se eluyó con EtOAc en PE 10%~50%; luego MeOH en DCM 1%~3,5%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (230 mg, 46%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.20 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 5.63 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 394.0.

Ejemplo 1

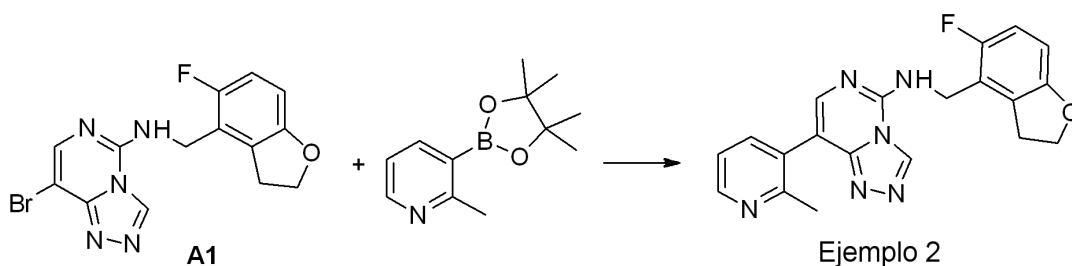
8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



A una solución de **A1** (70 mg, 0.19 mmol) en dioxano (3 ml) y H₂O (1 mL) se añadió ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico (43.2 mg, 0.31 mmol), NaHCO₃ (49 mg, 0.58 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (14.1 mg, 0.019 mmol). La mezcla se calentó a 95° C y se agitó durante 40 minutos, luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 15%) como un sólido blanco. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.19 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 380.2.

Ejemplo 2

N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



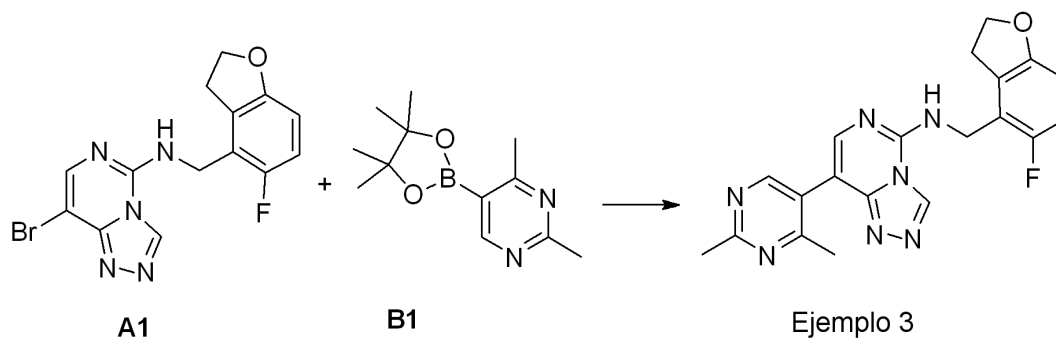
A una mezcla de **A1** (40 mg, 0.110 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), MeCN (0.30 ml) y agua (0.30 mL) se añadió ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico (30.1 mg, 0.220 mmol), carbonato de potasio (45.5 mg, 0.330 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (12.69 mg, 10.98 μmol). La mezcla resultante se agitó bajo N₂ a 110° C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó sobre cromatografía ultrarrápida (DCM: MeOH = 10:1) para proporcionar el **Ejemplo 2** como un sólido blanco (20 mg, 46.0%).

Alternativamente, el **Ejemplo 2** se preparó como sigue. A una suspensión de **A1** (25.5 g, 70 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (30.6 g, 140 mmol) y NaHCO₃ (35.3 g, 420 mmol) en una solución de mezcla de 1,4-dioxano (300 ml) y H₂O (100 mL) se añadió PdCl₂(dppf) (5.94 g, 612 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂, se calentó a 110° C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía en columna (EtOAc: MeOH = 20:1) para proporcionar 14 g del producto deseado. Se añadió 200 mL de acetona al producto, y la suspensión resultante se calentó a 50° C durante 2 horas. El sólido blanco se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el **Ejemplo 2** (13.6 g, 52%) ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.40 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (t, 1H), 9.49 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 376.9.

A una suspensión del **Ejemplo 2** (6.0 g, 15.94 mmol) en 100 ml de IPA, se añadió por goteo una solución de HCl 0.5 N en IPA (33.0 ml, 16.50 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a 50° C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y se secó a 40° C al vacío durante 2 días para proporcionar la sal de hidrocloreto del **Ejemplo 2** como un sólido blanco (6.5 g, 98%) ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 2.65 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.07 (t, 1H), 9.58 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 376.9.

Ejemplo 3

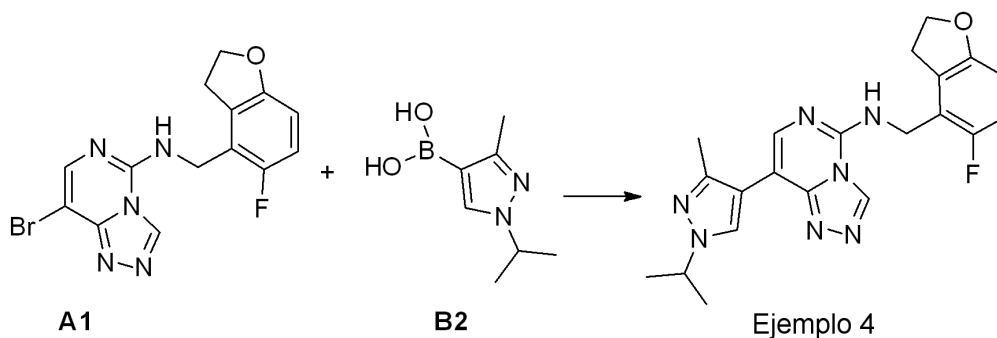
8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico con **B1**. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (s a, 1H), 9.50 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 392.1.

Ejemplo 4

N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-5-

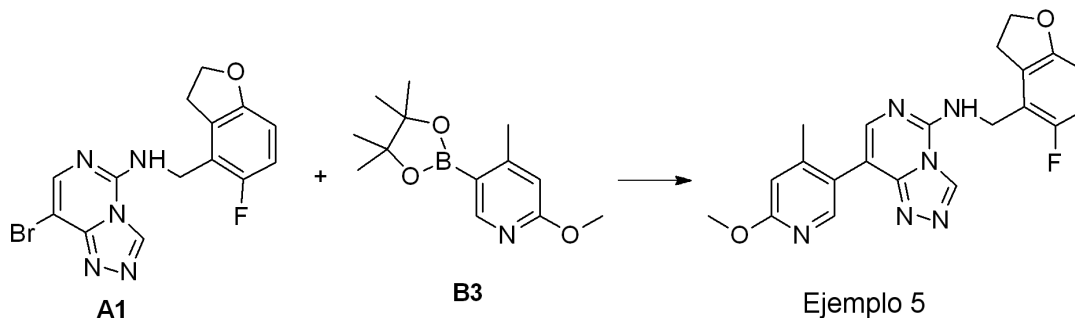


amina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico con **B2**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.48 - 4.56 (m, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s a, 1H), 9.45 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 408.2.

Ejemplo 5

N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidin-5-amina

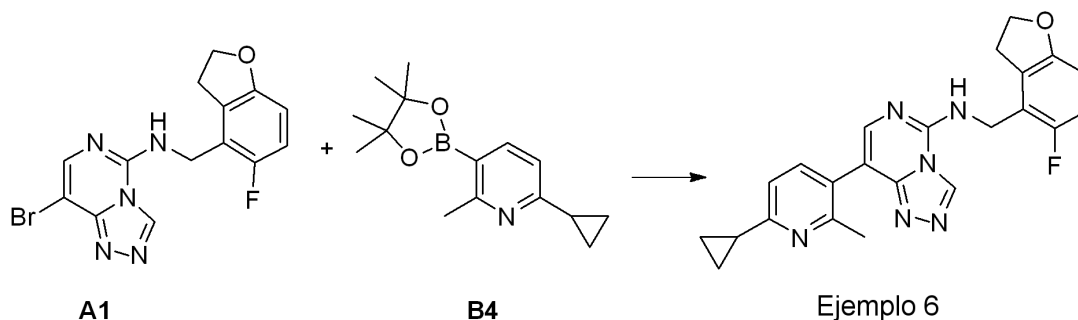


El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por **B3**. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.18 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.56 (t,

2H), 4.71 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.68 (s a, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 407.1$.

Ejemplo 6

8-(6-ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

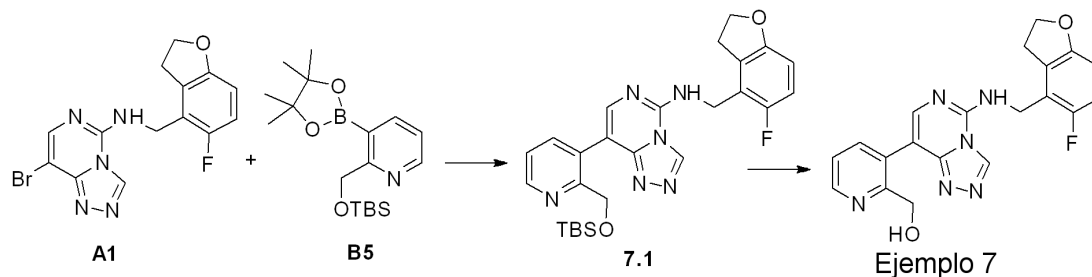


5

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por **B4**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 0.97 (m, 4H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.68 (s a, 1H), 9.46 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 417.2.

10 Ejemplo 7

(3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanol



15

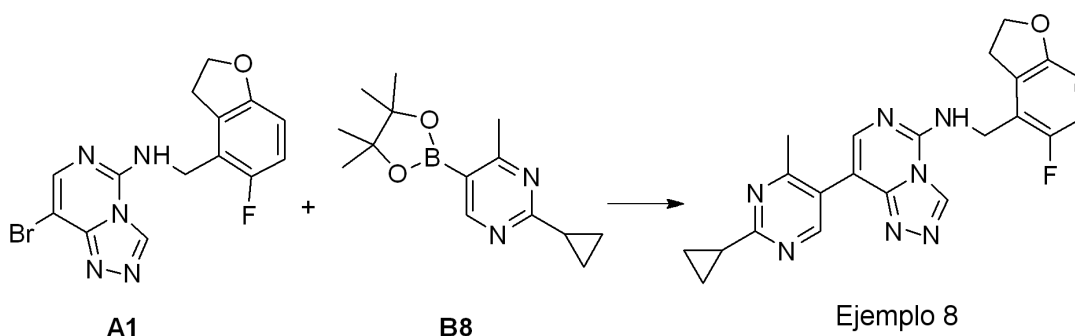
8-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (**7.1**): El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por **B5**. LC- MS: [M+H]⁺ = 507.1.

20

Ejemplo 7: A una mezcla **7.1** (30 mg, 0.08 mmol) en THF (3 ml) se añadió TBAF (0.6 ml, 0.6 mmol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 87%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.34 (t, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 5.11 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.74 (s a, 1H), 9.48 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 393. 1.

Ejemplo 8

8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-

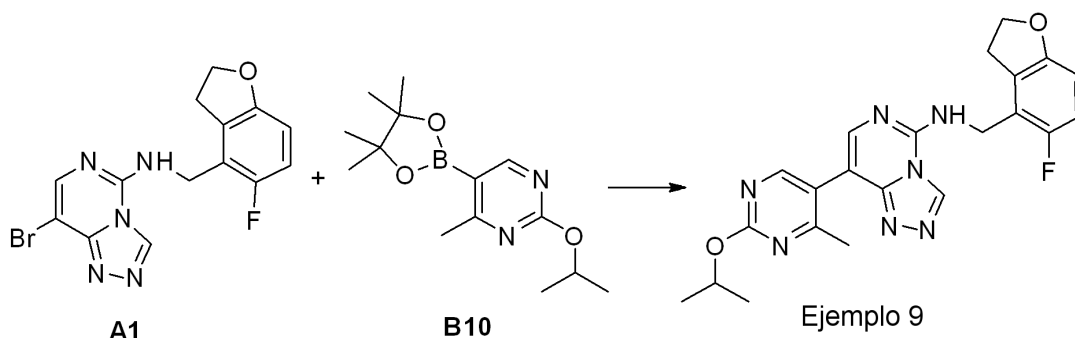


amina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por **B8**. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 – 1.08 (m, 4H), 2.21 – 2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 418.1.

Ejemplo 9

N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-

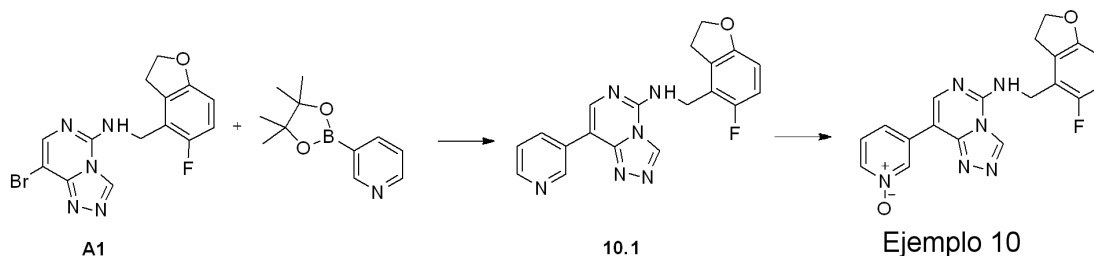


amina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por **B10**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 436.1.

Ejemplo 10

1-óxido de (3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridina

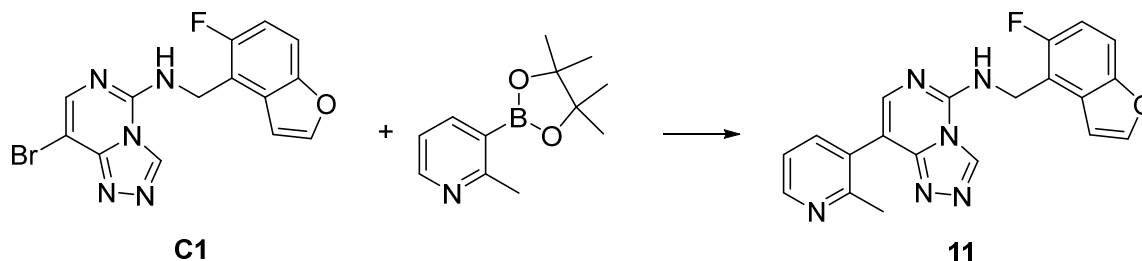


N-((5-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (**10.1**): El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al del **Ejemplo 1** por la sustitución del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. **Ejemplo 10**: A una mezcla de **10.1** (110 mg, 0.3 mmol) en CHCl₃ (5 mL) se añadió mCPBA (163 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 6%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.30 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.17 (s,

1H), 9.52 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 379.2.

Ejemplo 207

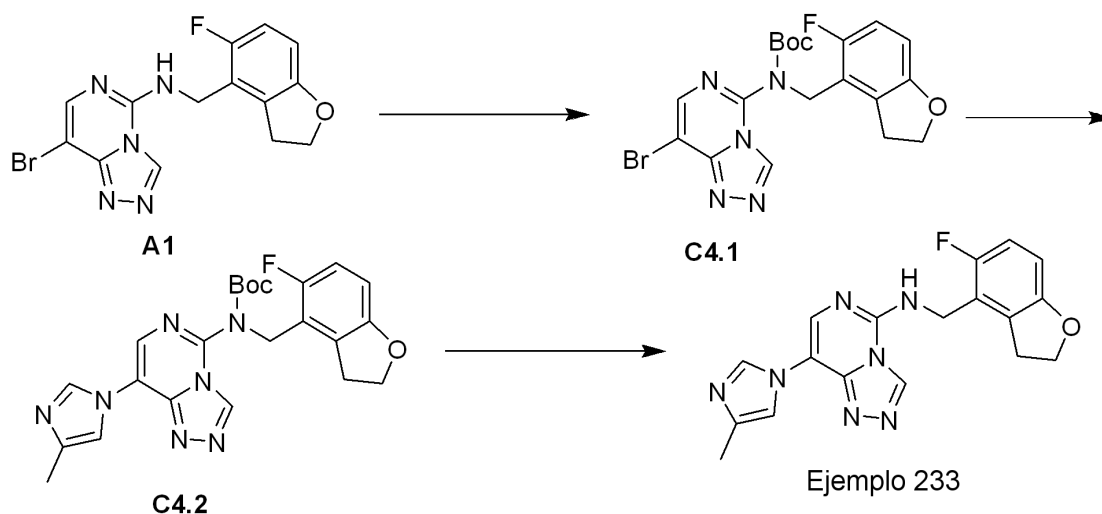
N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



- 5 A una solución de 8-bromo-N-((5-fluorobenzofurano-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c] pirimidin-5-amina (**C1**) (50 mg, 0.14 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió 2-metil-3- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (45 mg, 0.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0.028 mmol), NaHCO₃ (35 mg, 0.42 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ 3 veces, después se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DMSO (2 mL). El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (NH₄HCO₃) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 48%) como un sólido blanco. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.40 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 375.1.

Ejemplo 233

N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina



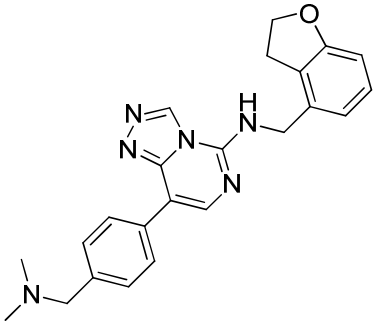
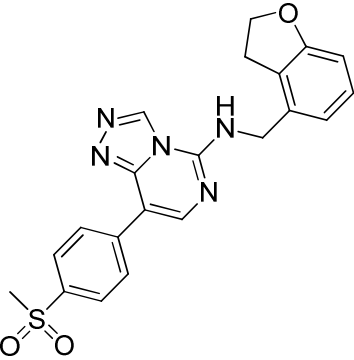
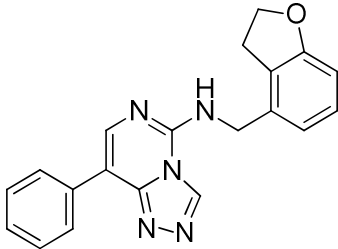
- 15 (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil(8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)carbamato de *terc-butilo* (**C4.2**): Una suspensión de Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol) y Me 4-*t*-BuXPhos (19.2 mg, 0.04 mmol) en 1.0 mL de dioxano anhidro se calentó a 100° C durante 10 minutos bajo N₂. La mezcla resultante se transfirió a una suspensión en agitación de **C4.1** (90 mg, 0.2 mmol), 4-metil-1H-imidazol (72 mg, 0.8 mmol) y K₃PO₄ (110 mg, 0.52 mmol) en 2.0 mL de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 120° C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo sólido se lavó con EtOAc varias veces. El filtrado y lavado de EtOAc se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo C4.2, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC- MS: [M+H]⁺ = 466.2.

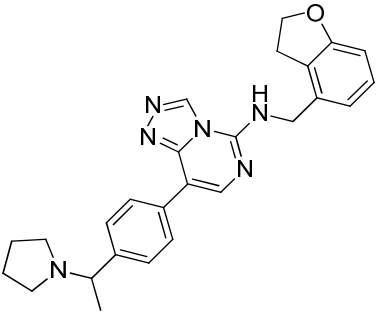
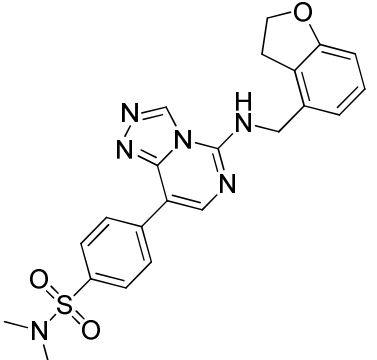
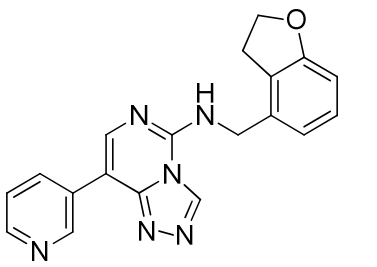
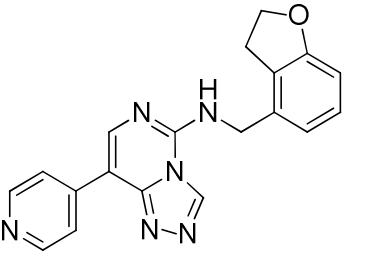
- 25 N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina (**233**): Una solución de **C4.2** (93 mg, 0.2 mmol) en 6 ml 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se calentó en un reactor de microondas Biotage a 100° C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19% de rendimiento 8 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 2.19 (s, 3H), .31 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 – 6.98 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC- MS: [M+H]⁺ = 366.1.

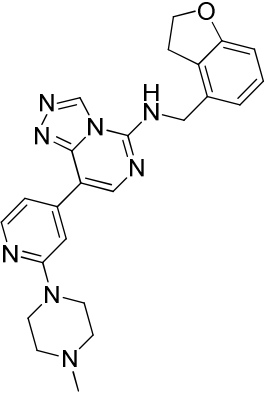
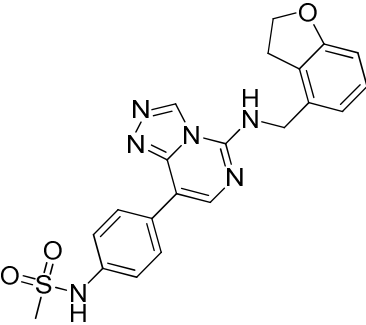
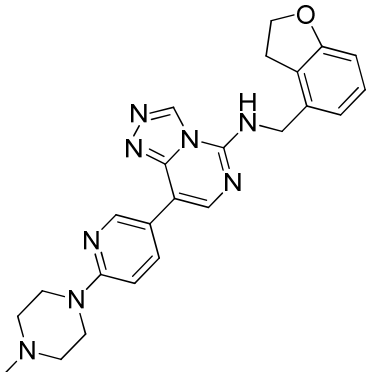
Los siguientes compuestos, como se identifican en la Tabla 2, se prepararon utilizando los procedimientos generales,

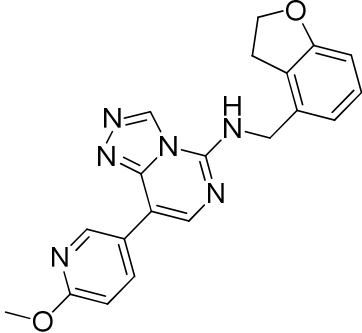
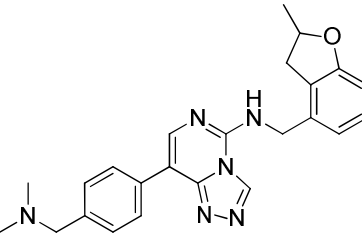
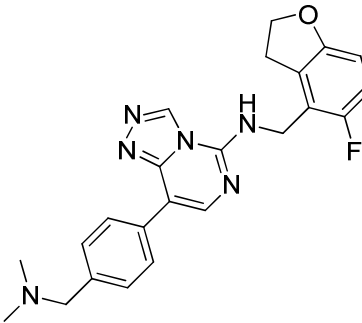
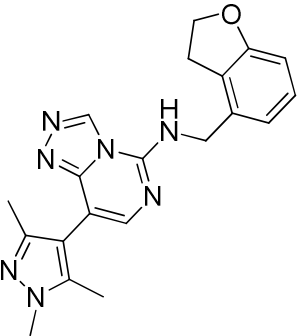
así como los procedimientos a partir de los ejemplos descritos anteriormente con los materiales y reactivos de partida apropiados.

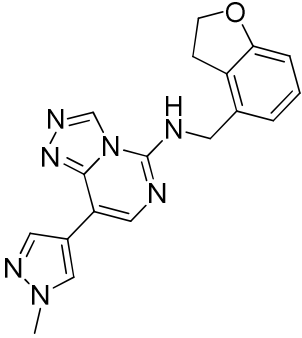
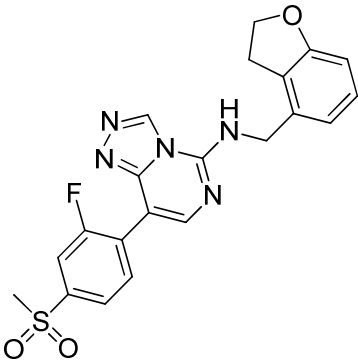
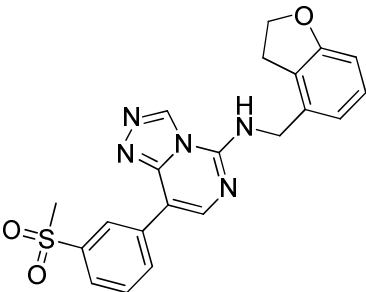
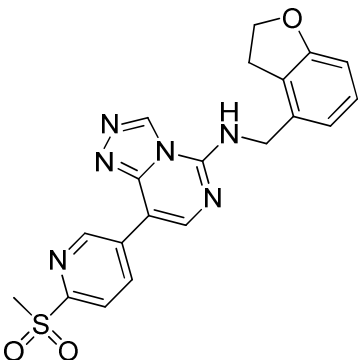
Tabla 2

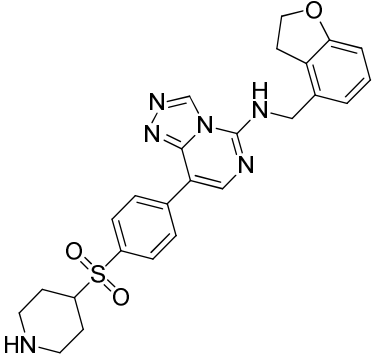
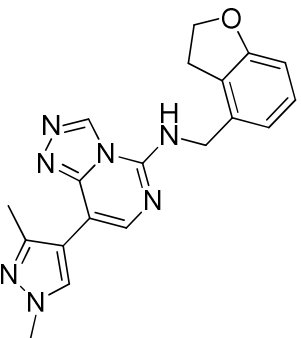
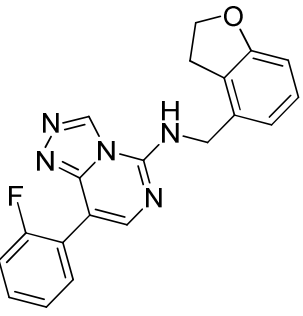
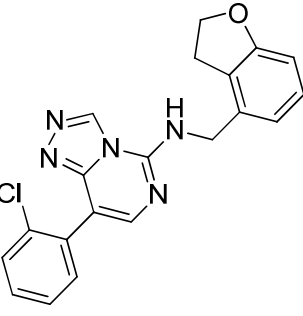
Ej. #	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) o indicado de otra manera/datos de LC-MS.
11		δ ppm 2.18 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 401.2
12		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.12 - 3.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.47 - 3.48 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 421.8
13		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.13 - 3.14 (m, 1H), 3.47 - 3.48 (m, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.50 - 7.51 (m, 2H), 7.89 - 7.91 (m, 3H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 343.9

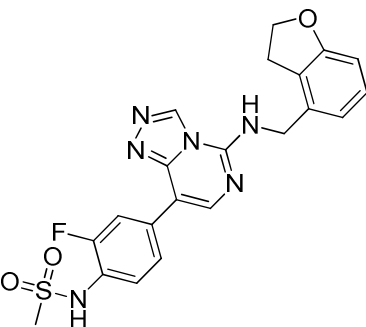
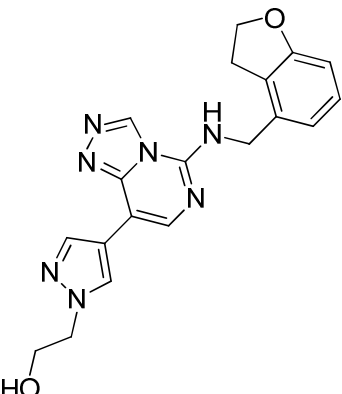
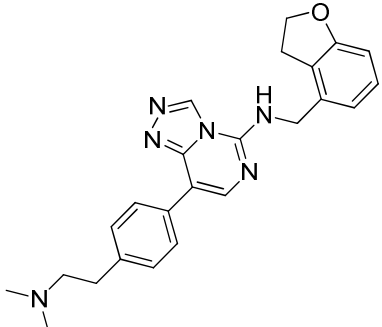
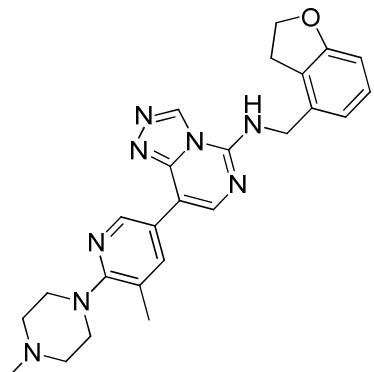
14		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.57 - 1.58 (m, 3H), 1.90 - 1.92 (m, 4H), 2.73 - 2.74 (m, 2H), 2.94 - 2.95 (m, 2H), 3.26 - 3.27 (m, 2H), 3.74 - 3.75 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.93 - 7.95 (m, 3H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 440.9
15		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.74 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 9.34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 450.8
16		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 345.1
17		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.48 - 3.50 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 8.14 - 8.15 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 344.9

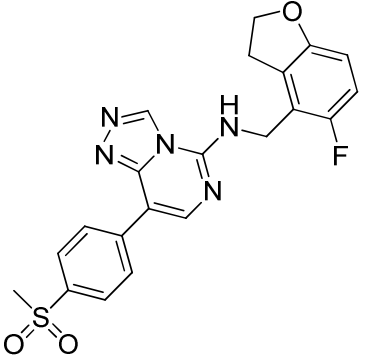
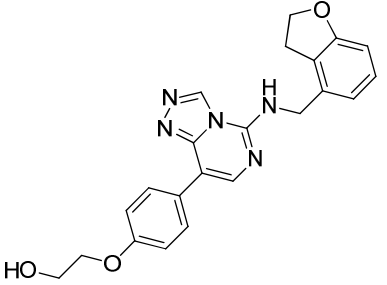
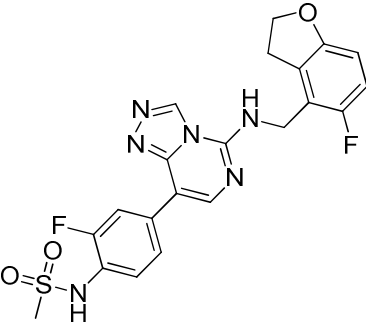
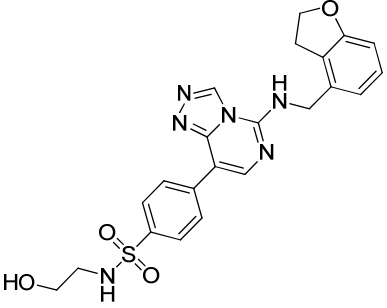
18		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.38 (s, 3H), 2.63 - 2.64 (m, 4H), 3.48 - 3.49 (m, 2H), 3.64 - 3.65 (m, 4H), 4.57 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.15 - 8.17 (m, 2H), 9.33 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 442.9
19		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.01 (s, 3H), 3.47 - 3.48 (m, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 - 7.92 (m, 3H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 436.8
20		δ ppm 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.54 (s, 4H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 442.9

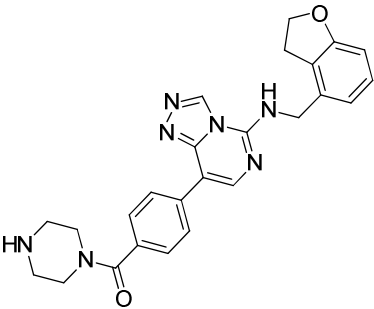
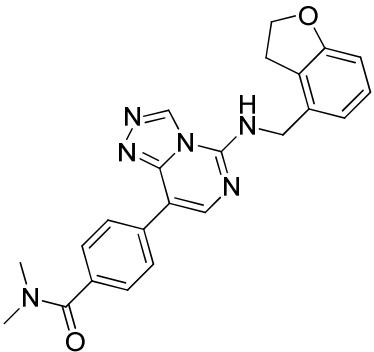
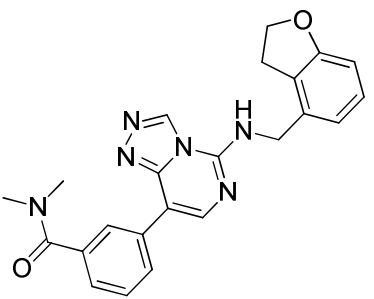
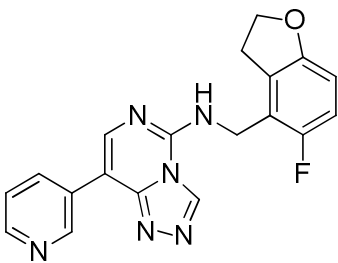
21		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.97 (s, 3H), 4.55 - 4.60 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 - 8.23 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 374.9
22		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.41 - 3.42 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.89 - 7.91 (m, 3H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 414.9
23		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.43 (s, 6H), 3.39 - 3.41 (m, 2H), 3.72 - 3.73 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.95 - 7.99 (m, 3H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 419.1
24		δ ppm 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 376.2

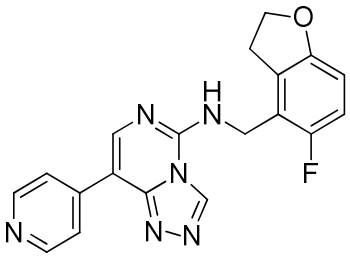
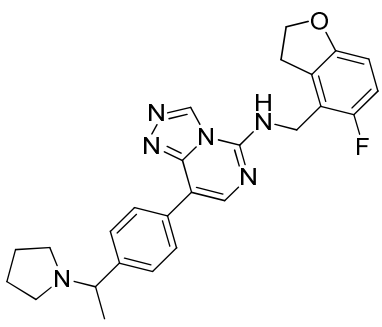
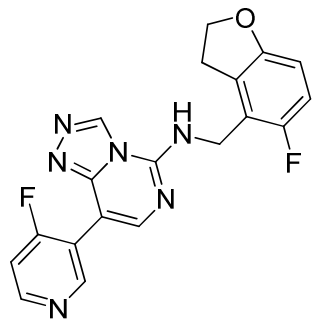
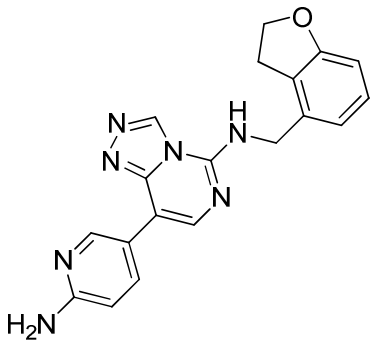
25		δ ppm 3.23 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 348.1$
26		^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.22 (s, 3H), 3.28 - 3.29 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 9.35 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 440.1$
27		^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.24 (s, 3H), 3.35 - 3.36 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422.1$
28		^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.27 - 3.29 (m, 5H), 4.59 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 423.1$

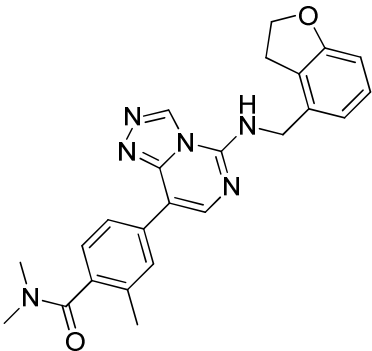
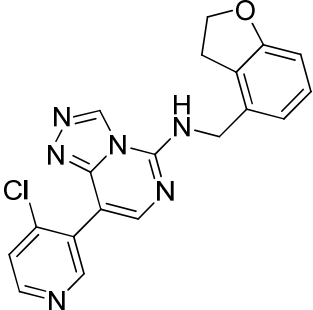
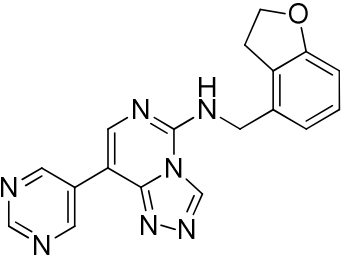
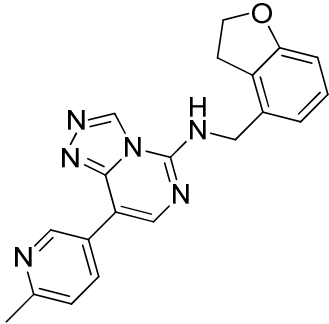
29		δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 491.0$
30		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 362.2$
31		^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.28 - 3.29 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 362.1$
32		^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.30 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 378.2$

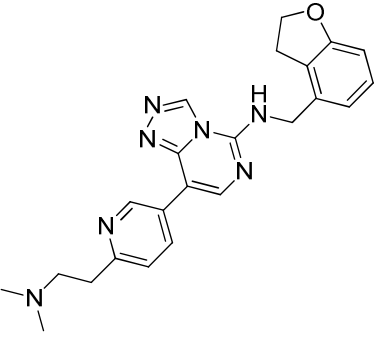
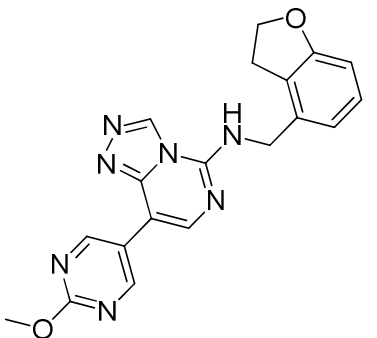
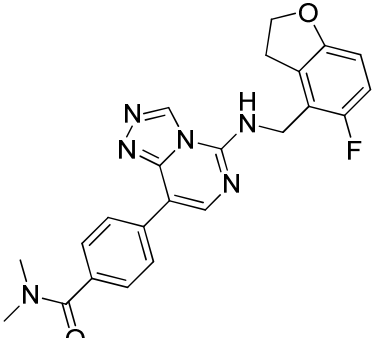
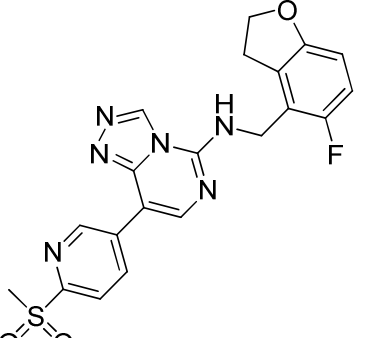
33		δ ppm 3.05 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454.9$
34		δ ppm 3.21 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 378.2$
35		δ ppm 2.19 (s, 6H), 2.47 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 415.0$
36		δ ppm 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.12 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457.0$

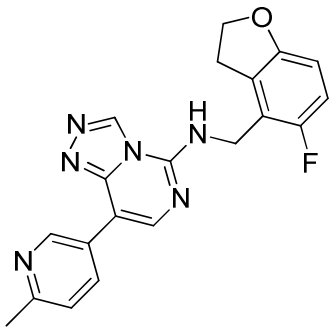
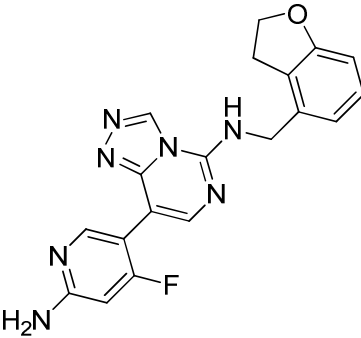
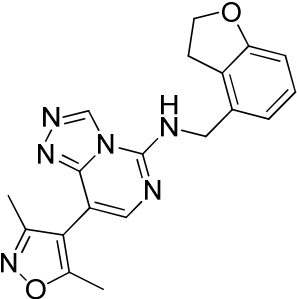
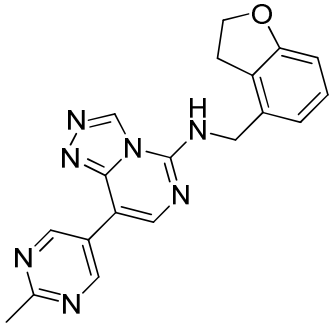
37		δ ppm 3.27 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 440.1$
38		^1H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.25 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 404.4$
39		δ ppm 3.26 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473.2$
40		δ ppm 2.79 - 2.82 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 4.51 - 4.55 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.23 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 467.1$

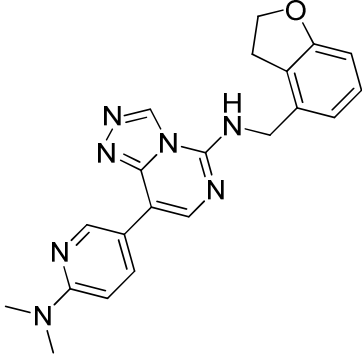
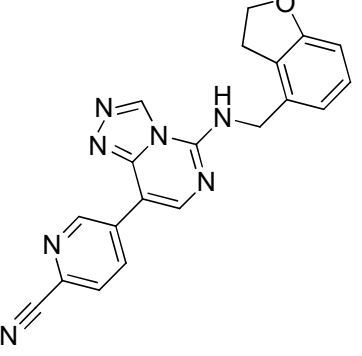
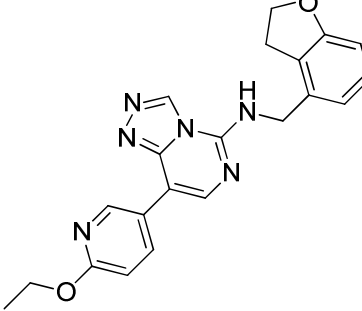
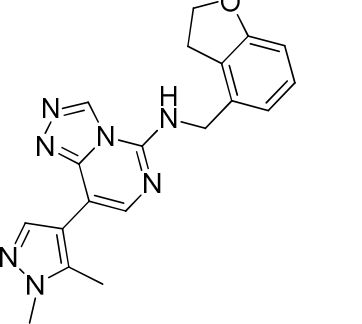
41		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.82 - 2.93 (m, 4H), 3.49 - 3.51 (m, 2H), 3.76 - 3.77 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 9.35 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 456.2
42		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.59 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 9.35 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 415.2
43		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.59 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 9.35 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 415.2
44		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.1

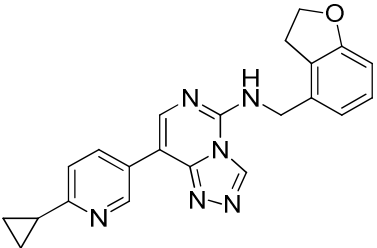
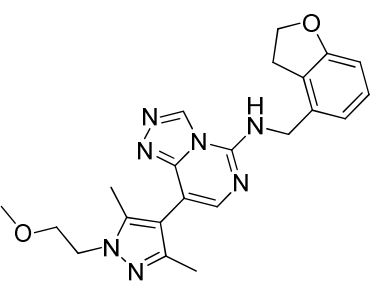
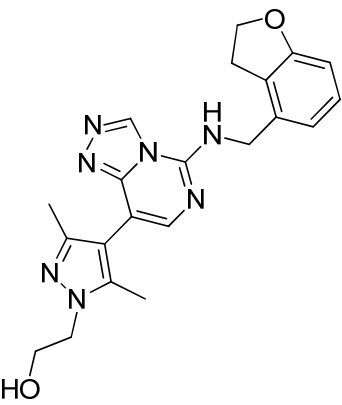
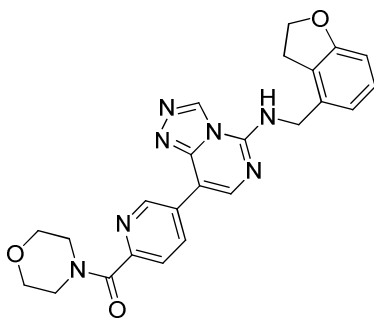
45		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 8.15 - 8.17 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 2H), 9.38 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.1
46		¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.48 (d, 3H), 1.82-1.85 (m, 4H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 3H), 4.60 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.35 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 459.2
47		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.36 - 3.43 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.36 (s, 1H). LC-LC-MS: [M+H] ⁺ = 381.1
48		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm, 3.15-3.28 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.08 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (q, 1H), 8.66 (d, 2H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 360.2

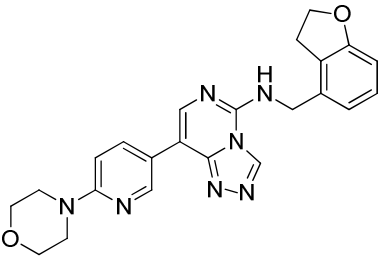
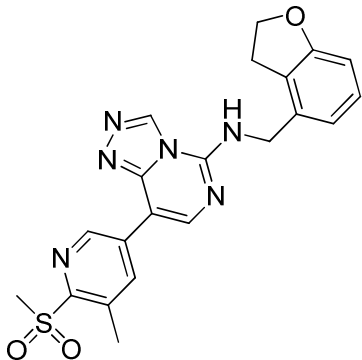
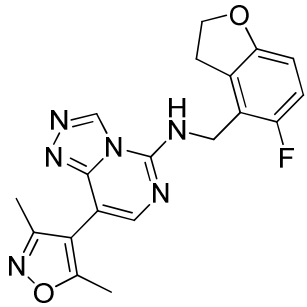
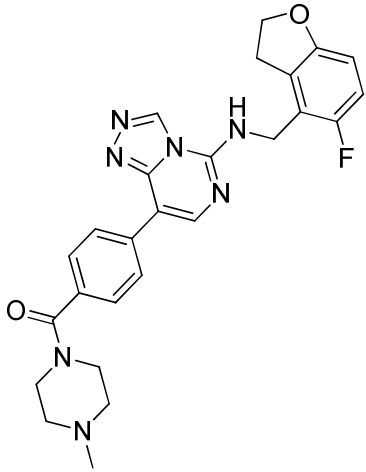
49		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.26 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.97 (m, 3H), 8.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 429.5
50		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.24 - 3.30 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 378.9
51		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 346.5
52		δ ppm 2.49 (s, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 359.2

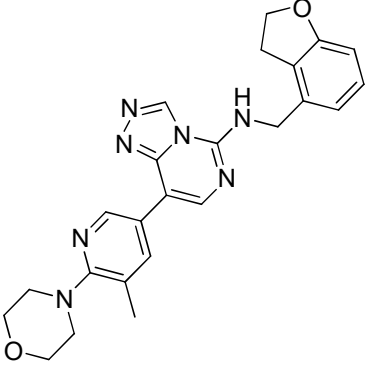
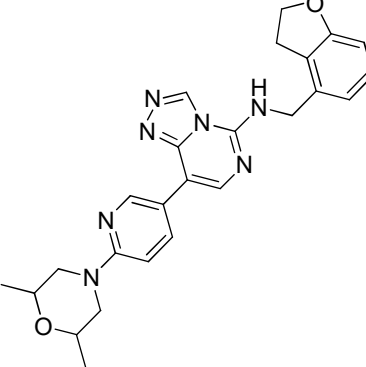
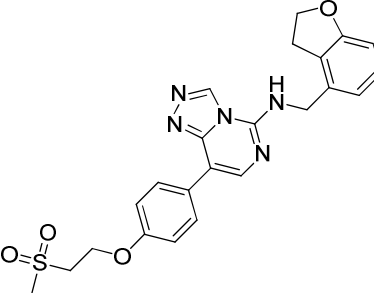
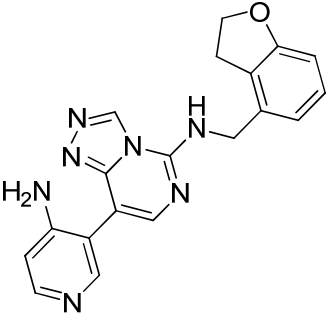
53		δ ppm 2.28 (s, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416.2$
54		δ ppm 3.19 - 3.25 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.52 - 4.56 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.68 - 6.70 (d, 1H), 6.86 - 6.88 (d, 1H), 7.05 - 7.08 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 376.3$
55		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.65 - 6.69 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.06 - 8.08 (m, 3H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 433.2$
56		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.31 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 441.1$

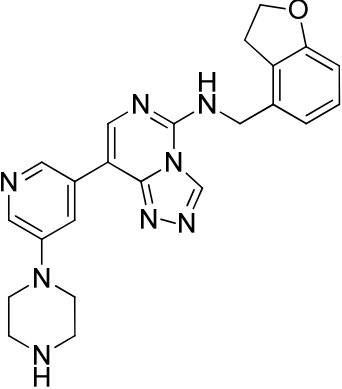
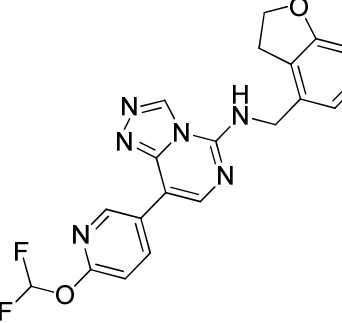
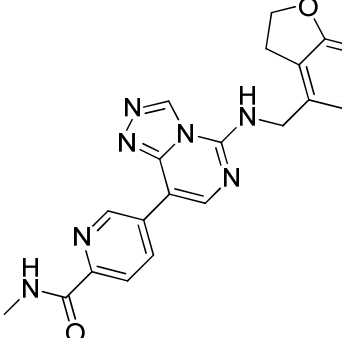
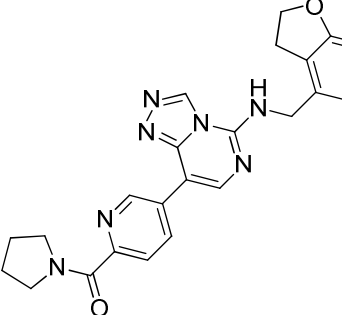
57		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.61 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 377.2.
58		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.71 (q, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.65 (s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS [M+H] ⁺ = 378.5
59		δ ppm 2.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS [M+H] ⁺ = 363.2
60		δ ppm 2.66 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 360.0

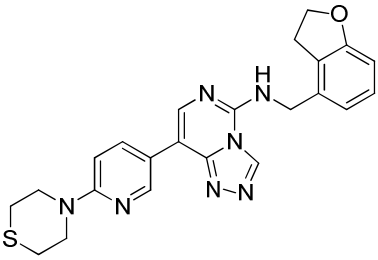
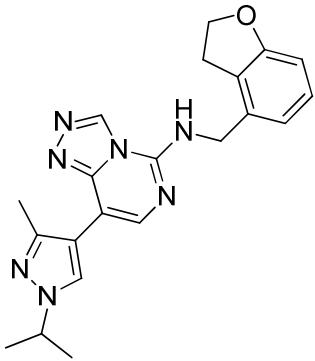
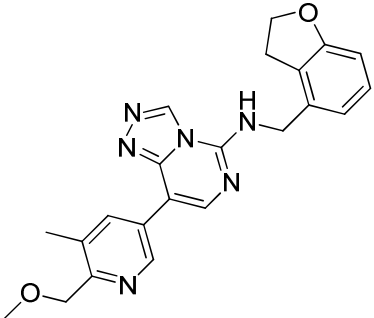
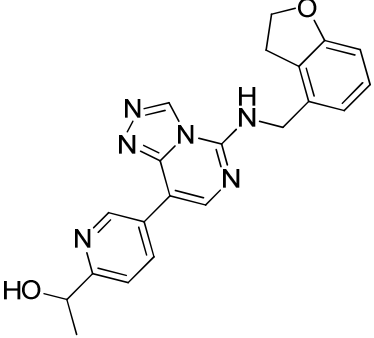
61		δ ppm 3.08 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.80 (d, 2H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 388.2$
62		δ ppm 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.86 (q, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.55 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 370.1$
63		δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.23 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (q, 2H), 7.07 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.39 (q, 1H), 8.56 (d, 2H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 389.0$
64		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 362.0$

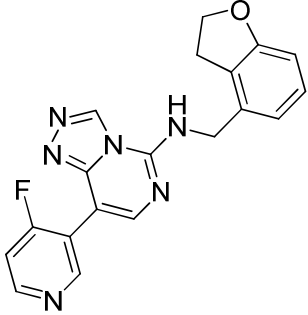
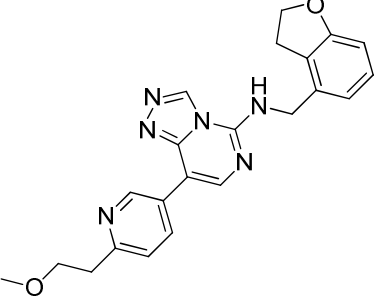
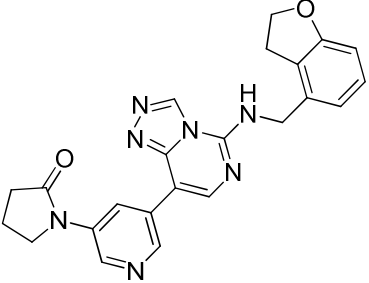
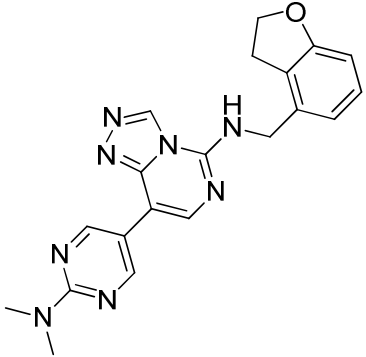
65		δ ppm 0.96-1.00 (m, 4H), 2.15 (t, 1H), 3.24 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.36 (q, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 385.0$
66		δ ppm 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.27 (t, 5H), 3.69 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420.7$
67		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 406.6$
68		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.57 (d, 4H), 3.68 (s, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.70 (q, 1H), 9.33 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 458.1$

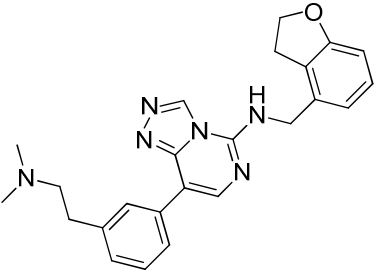
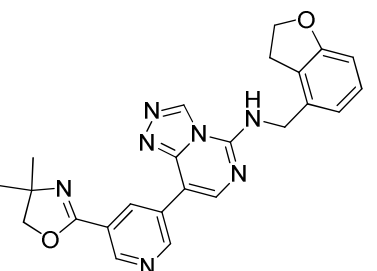
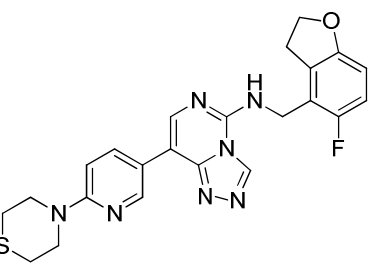
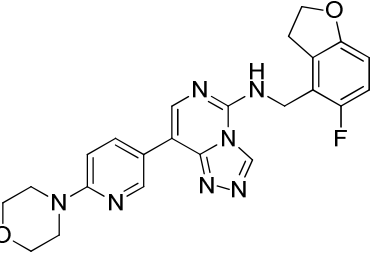
69		¹ H RMN (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 4.55 (t, 2 H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 430.4
70		δ ppm 2.68 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.55 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 437.6
71		¹ H RMN (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.20 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 381.1
72		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.36 (s, 3H), 2.47 - 2.56 (m, 4H), 3.39 (t, 2H), 3.56 - 3.58 (m, 2H), 3.81 - 3.83 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.06 - 8.09 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 488.2

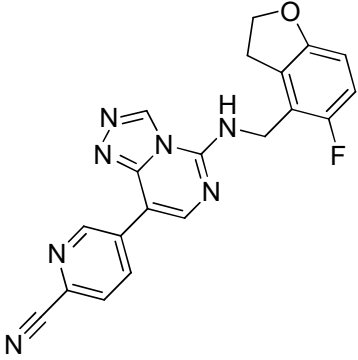
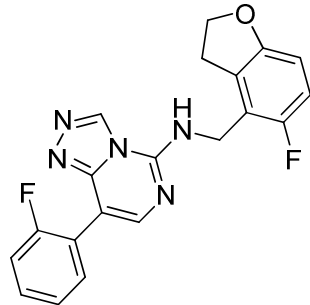
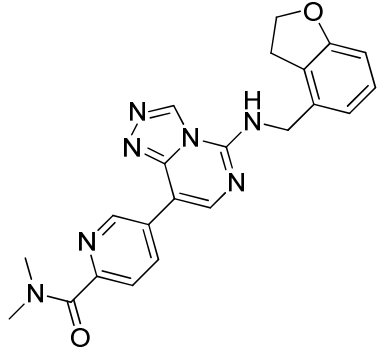
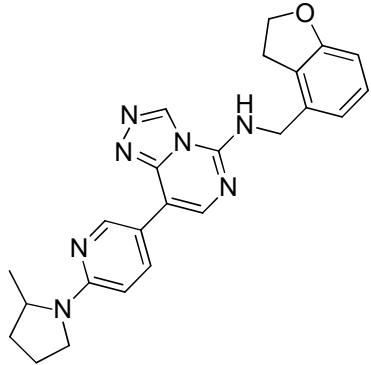
73		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.11 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 3.75 (s, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 444.5$
74		δ ppm 1.17 (d, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 458.6$
75		δ ppm 3.11 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 466.1$
76		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 360.0$

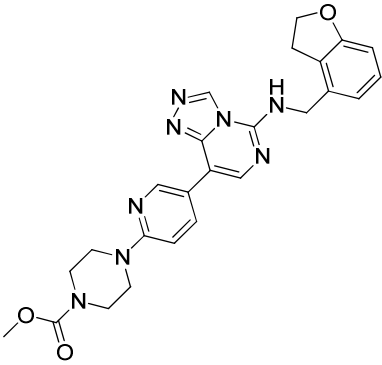
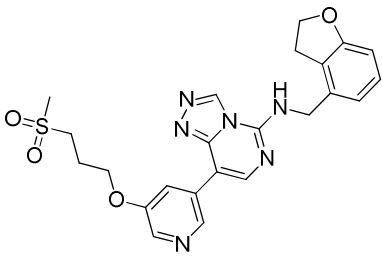
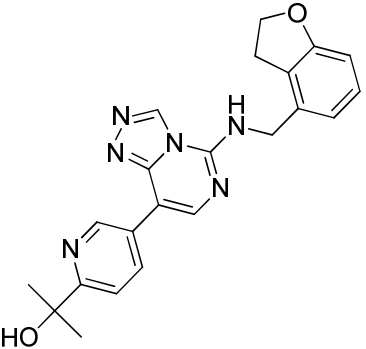
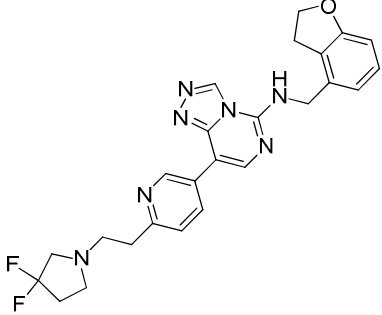
77		δ ppm 2.85 (t, 4H), 3.15 (t, 4H), 3.23 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 429.0$
78		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.59 - 7.96 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411.2$
79		^1H-RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.84 (d, 3 H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).). LC-MS: $[M+H]^+ = 402.3$
80		δ ppm 1.88 (d, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.69 (q, 1H), 9.33 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 442.4$

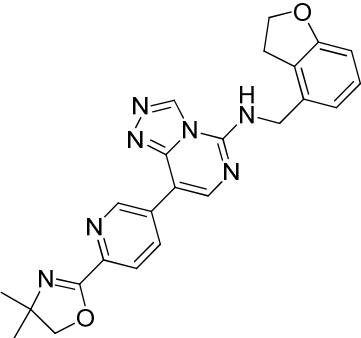
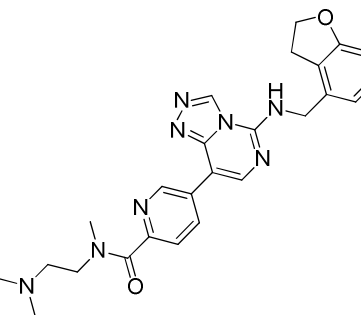
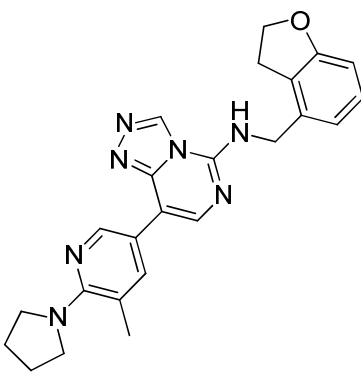
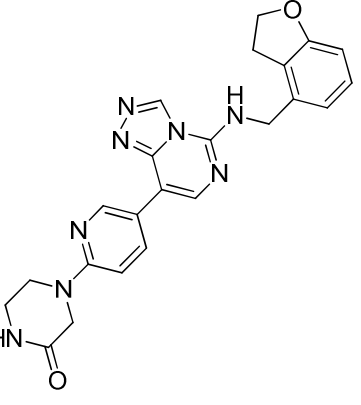
81		¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.67 - 2.70 (m, 4H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 4.01 - 4.04 (m, 4H), 4.59 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 446.2
82		¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.54-1.56 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.27-3.28 (m, 2H), 4.49-4.53 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 390.2
83		δ ppm 2.42 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.53 - 4.58 (m, 4H), 4.73 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 403.3
84		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.41 (d, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.75 - 4.84 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 389.2

85		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 9.02 (d, 2H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 363.2$
86		^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.00 (t, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403.3$
87		δ ppm 2.14 (t, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428.2$
88		δ ppm 3.15 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 389.2$

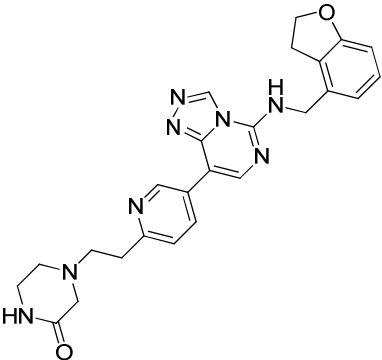
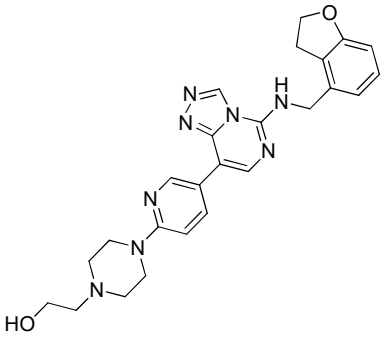
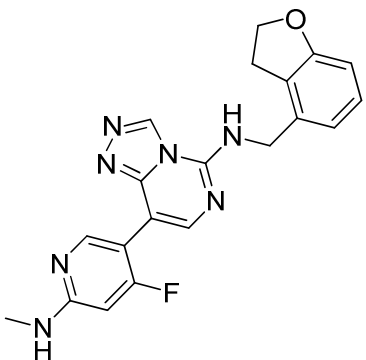
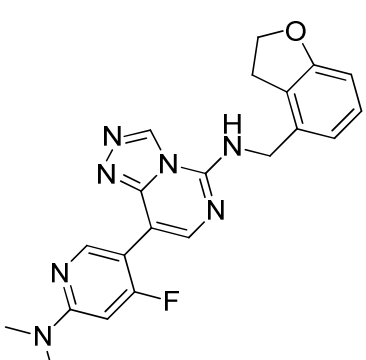
89		δ ppm 2.19 (s, 6H), 2.52 - 2.54 (m, 2H), 2.78 (t, 2 H), 3.25 (t, 2 H), 4.55 (t, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.37 (t, 3 H), 7.90 - 8.00 (m, 3 H), 8.83 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H). LC-MS: $[M+H]^+ = 415.2$
90		δ ppm 1.34 (s, 6H), 3.26 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.82-9.49 (m, 4H), 9.54 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 442.2$
91		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2.67-2.70 (m, 4H), 3.37-3.39 (m, 2H), 4.01-4.04 (m, 4H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.34 (s, 1 H). LC-MS: $[M+H]^+ = 464.2$
92		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 3.40-3.42 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 3.82-3.85 (m, 4H), 4.58-4.62 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.35 (s, 1 H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448.2$

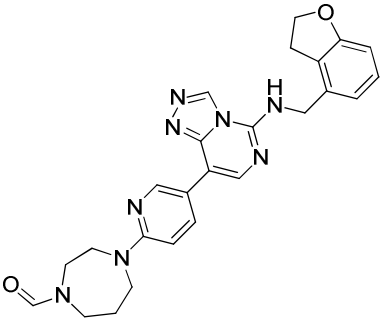
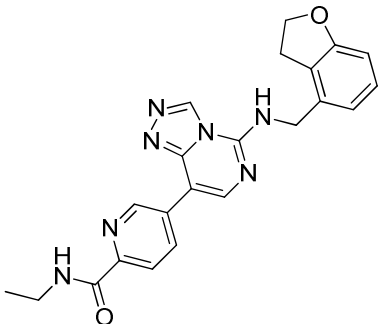
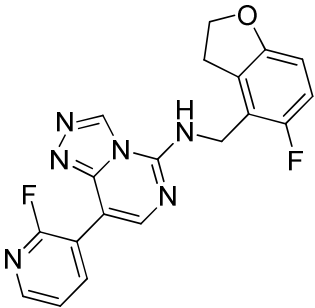
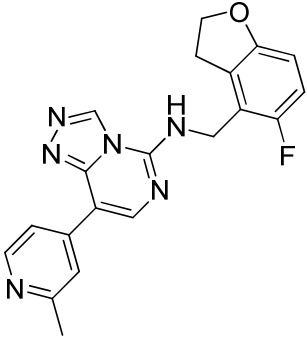
93		δ ppm 3.30 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.56 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 388.1$
94		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (t, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 380.0$
95		δ ppm 3.03 (d, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416.2$
96		δ ppm 1.36 (d, 3H), 1.95 - 1.99 (m, 1H), 2.22 - 2.37 (m, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.80 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428.2$

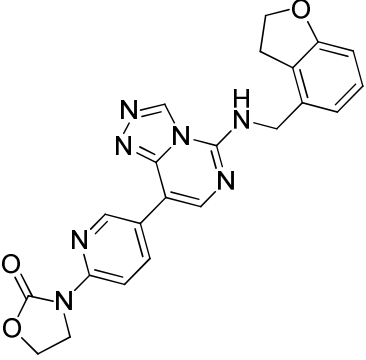
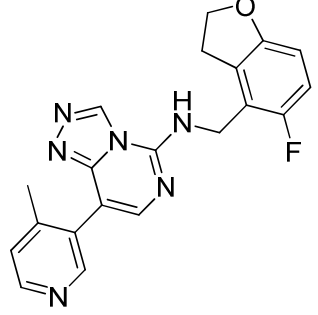
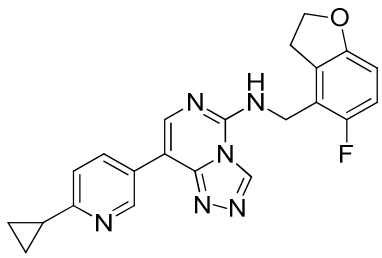
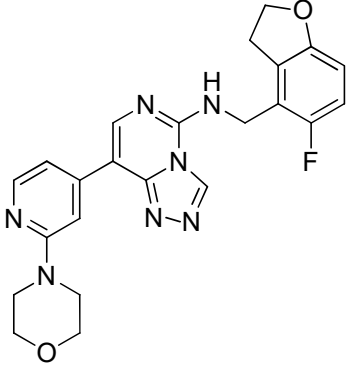
97		δ ppm 3.23 (t, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 11H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.50 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 487.2$
98		δ ppm 2.16 - 2.23 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 481.2$
99		δ ppm 1.48 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403.1$
100		δ ppm 2.18 - 2.27 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.88 - 3.00 (m, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 478.2$

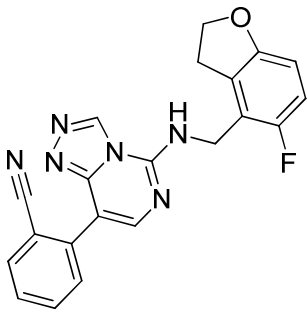
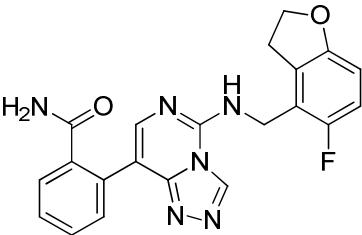
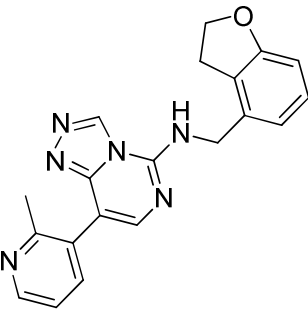
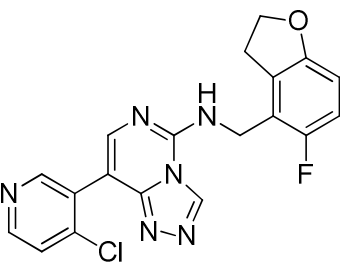
101		δ ppm 1.32 (s, 6H), 3.24 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 9.41 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 10.23 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 442.0$.
102		δ ppm 2.04 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 9.04 (t, 1H), 9.32 - 9.34 (m, 1H), 9.56 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473.0$
103		δ ppm 1.87 (dd, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 3.53 (t, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 428.3$
104		δ ppm 2.46 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 443.1$

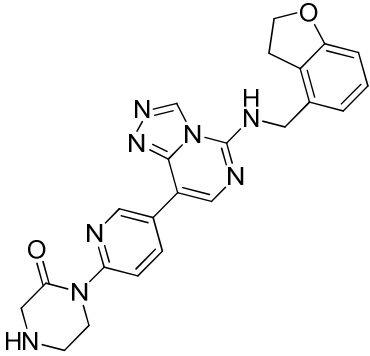
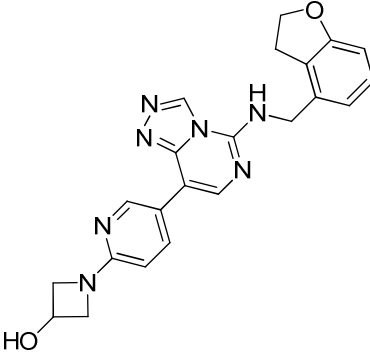
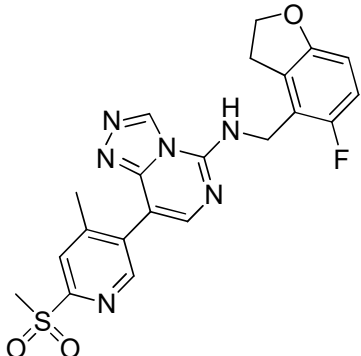
105		δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.24 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457.2$
106		δ ppm 3.10 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.51 - 4.56 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 466.9$
107		δ ppm 2.40-2.48 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 485.2$
108		δ ppm 1.98 (s, 3H), 2.39 - 2.47 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 499.2$

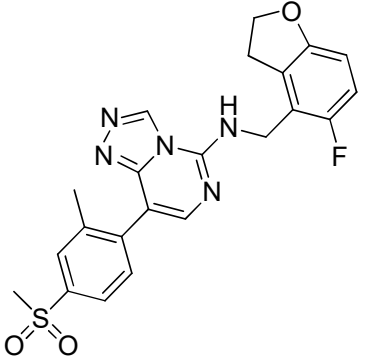
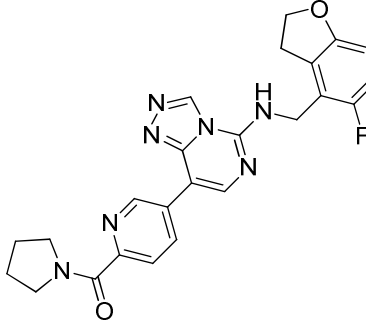
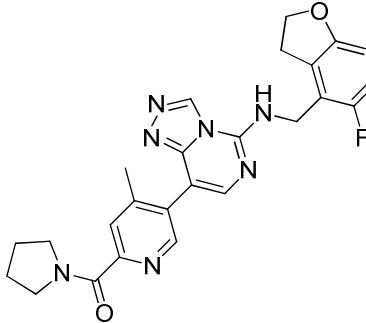
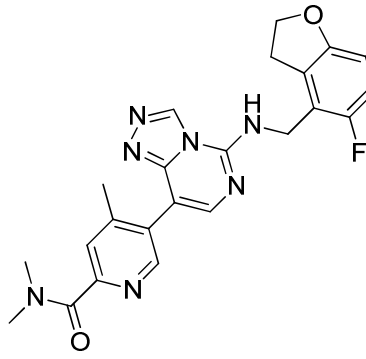
109		δ ppm 2.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.94 - 3.00 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 471.3$
110		δ ppm 2.44 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.54 - 3.57 (m, 6H), 4.47 (t, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.74 (Brs, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 473.2$
111		δ ppm 2.82 (d, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392.0$
112		δ ppm 3.08 (s, 6H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 406.2$

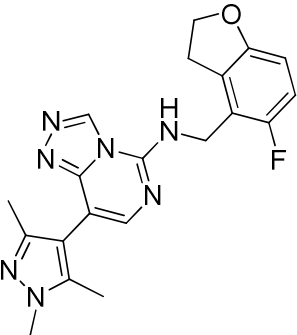
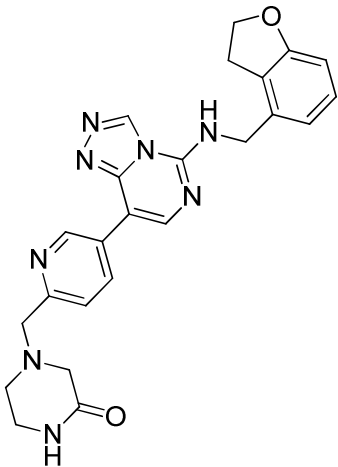
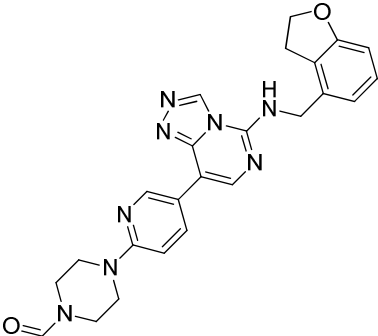
113		δ ppm 1.79 - 1.80 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 471.2$
114		δ ppm 1.15 (t, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.83 (t, 2H), 9.38 (d, 1H), 9.55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416.0$
115		δ ppm 3.13 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.51 (td, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 381.0$
116		δ ppm 2.51 (t, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 376.9$

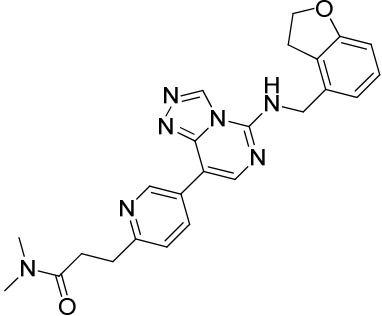
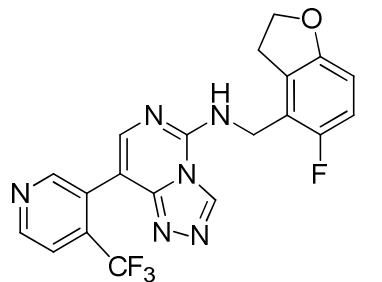
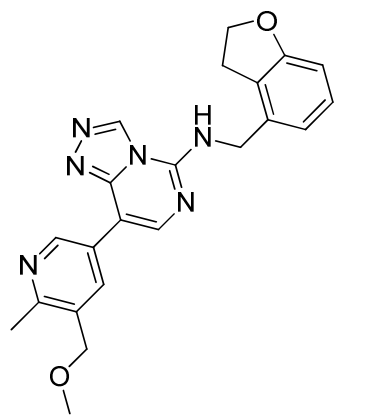
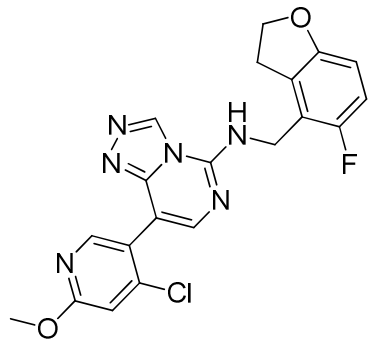
117		δ ppm 3.23 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.54 (t, 4H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); LC-MS: $[M+H]^+ = 430.2$
118		δ ppm 2.24 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.48 (t, 2H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 377.2$
119		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.04 (dt, 2H), 1.09 (dt, 3H), 2.22 (s, 4H), 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.84 (d, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403.2$
120		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3.41 (t, 2H), 3.55 - 3.59 (m, 4H), 3.83 - 3.87 (m, 4H), 4.61 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.17 - 8.21 (m, 2H), 9.36 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448.0$

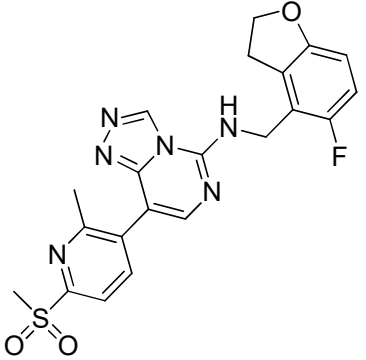
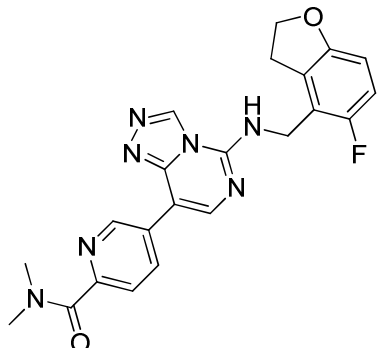
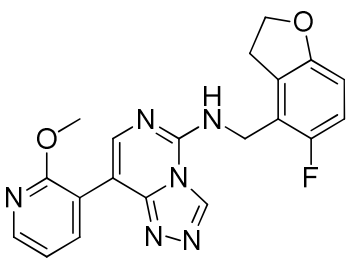
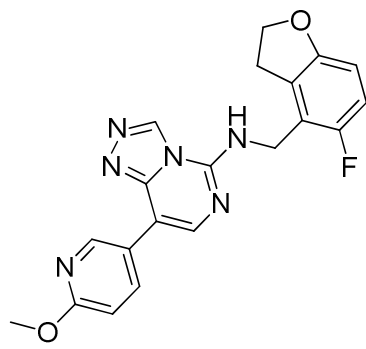
121		δ ppm 3.32 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 387.0$
122		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3.41 (d, 3H), 4.61 (t, 2H), 4.87 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.78 - 7.88 (m, 2H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 9.37 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 405.0$
123		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.49 (s, 3H), 3.34 - 3.36 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H) LC-MS: $[M+H]^+ = 359.0$
124		δ ppm 3.32 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 397.1$

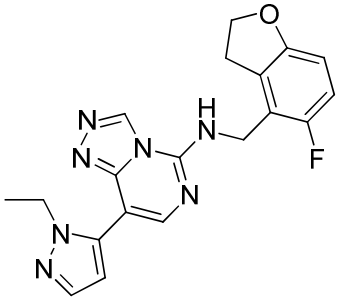
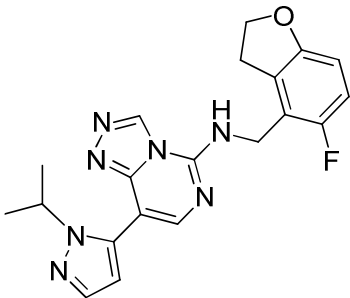
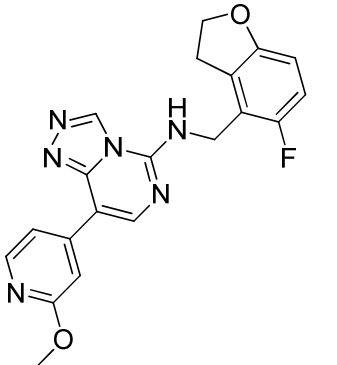
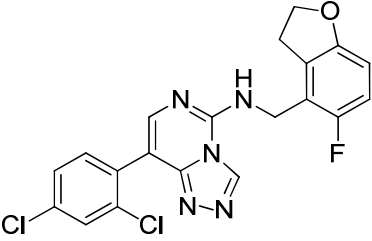
125		δ ppm 3.05 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 443.2$
126		δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.71 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.53 - 4.61 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.74 - 8.76 (m, 2H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 416.2$
127		δ ppm 2.41 (s, 3H), 3.35 (t, 5H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 455.1$

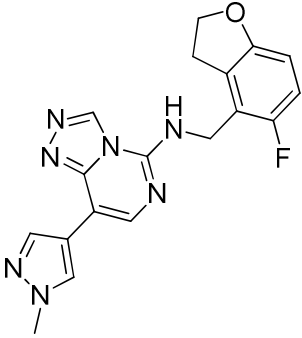
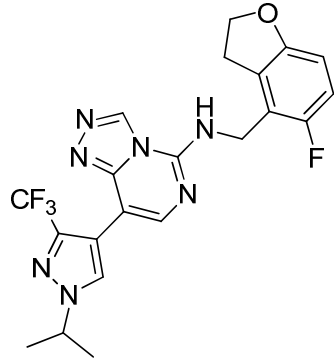
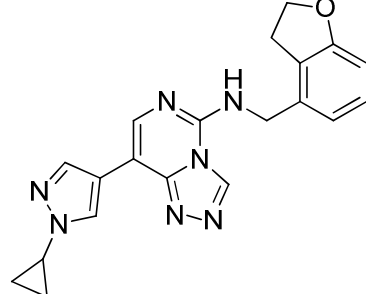
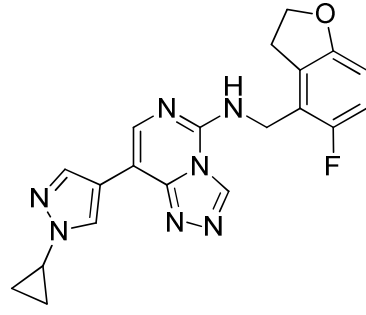
128		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454.1$
129		δ ppm 1.87 (t, 4H), 3.34 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.68 (dd, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 460.2$
130		δ ppm 1.83 - 1.88 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 474.1$
131		δ ppm 2.30 (s, 3H), 3.03 (d, 6H), 3.37 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448.2$

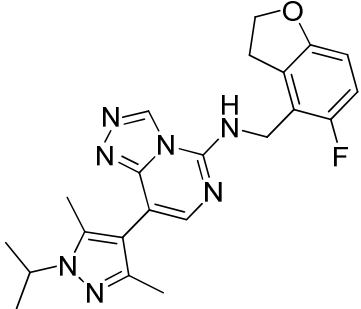
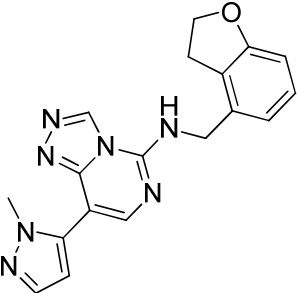
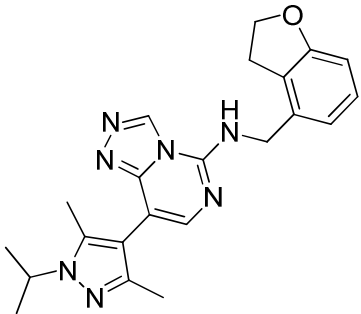
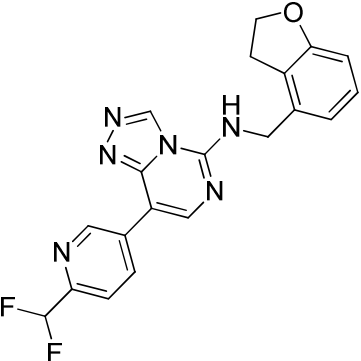
132		δ ppm 2.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394.2$
133		δ ppm 2.64 (t, 2H), 3.02 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457.2$
134		δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.50 - 3.62 (m, 8H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.00 - 7.08 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 457.2$

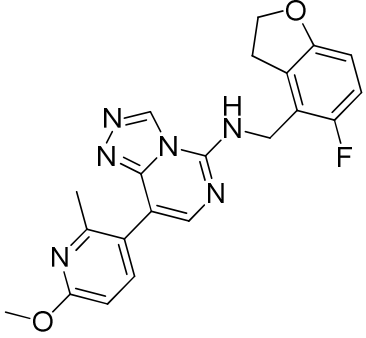
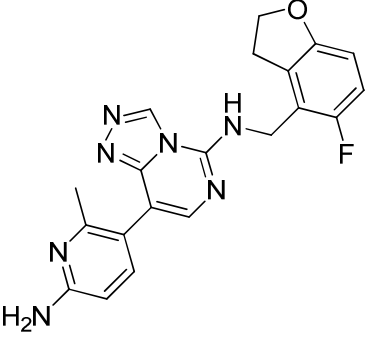
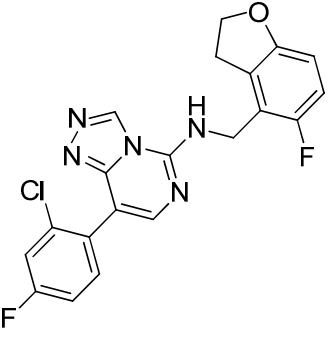
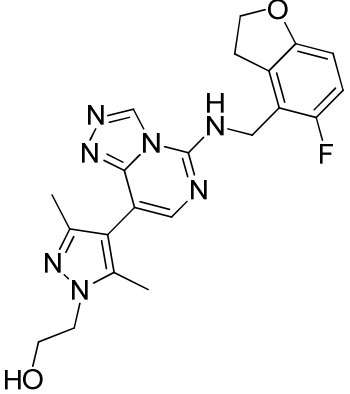
135		δ ppm 2.76 - 2.82 (m, 5H), 2.98 - 3.02 (m, 5H), 3.22 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 444.0$
136		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.96 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.54 (d, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431.1$
137		δ ppm 2.49 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 403.2$
138		δ ppm 3.36 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.82 (Brs, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 427.0$

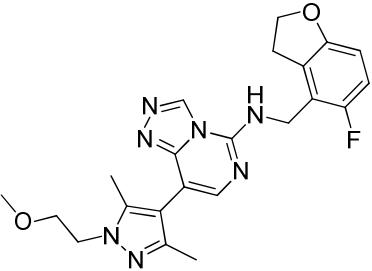
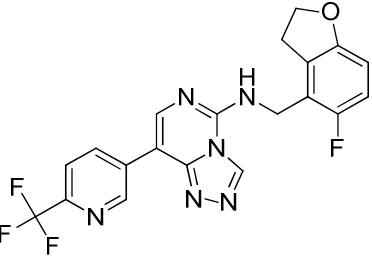
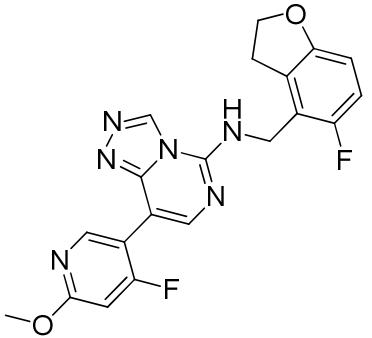
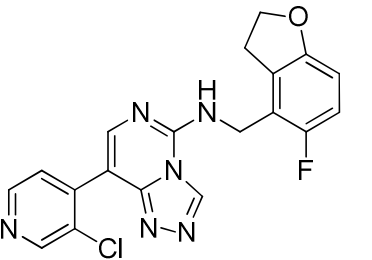
139		δ ppm 2.54 (s, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 5H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 454.9$
140		δ ppm 2.50 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434.1$
141		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3.38 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.56 - 4.60 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 393.0$
142		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 393.0$

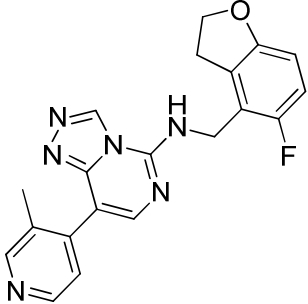
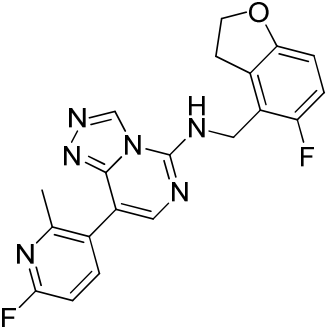
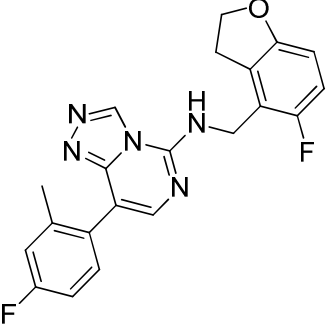
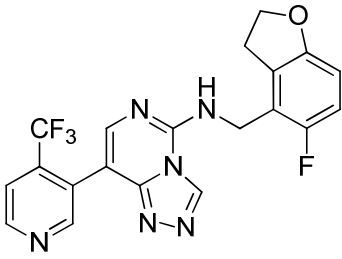
143		δ ppm 1.34 (t, J=7.18 Hz, 3H) 3.29 - 3.38 (m, 2H) 4.17 (q, J=7.15 Hz, 2H) 4.60 (t, J=8.72 Hz, 2H) 4.76 (s, 2H) 6.40 - 6.50 (m, 1H) 6.75 (dd, J=8.63, 3.80 Hz, 1H) 7.00 (t, J=9.44 Hz, 1H) 7.55 - 7.62 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 9.44 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 379.9$
144		δ ppm 1.31-1.39 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.56 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.7, 3.9 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394.0$
145		δ ppm 3.31 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.77 (t, 2H), 8.21 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 393.2$
146		^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.38 (t, 2H), 4.58 (td, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (ddd, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 429.9$

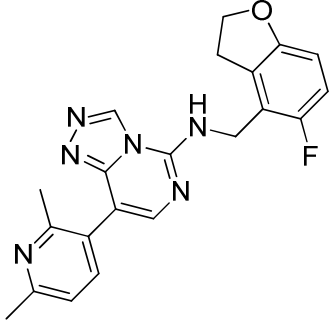
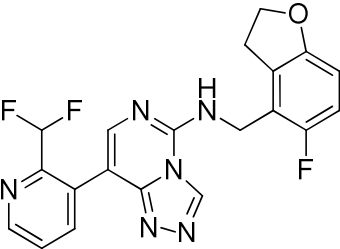
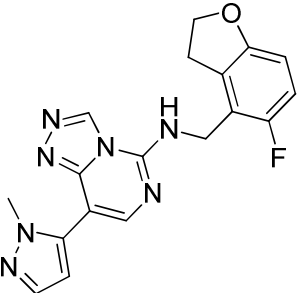
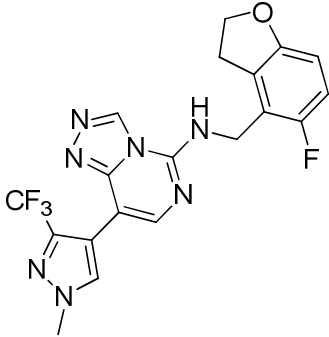
147		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366.1$
148		δ ppm 1.50 (d, 6H), 3.30 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 462.0$
149		δ ppm 1.00 - 1.09 (m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.81 (dd, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 374.2$
150		δ ppm 0.97-1.09 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392.2$

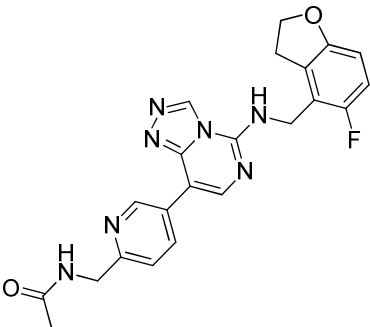
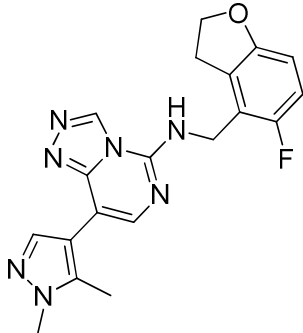
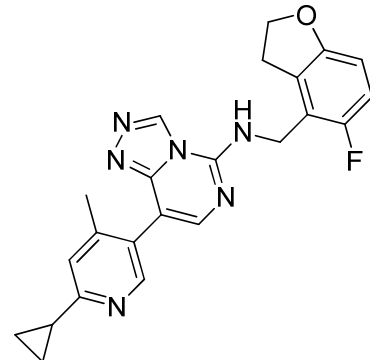
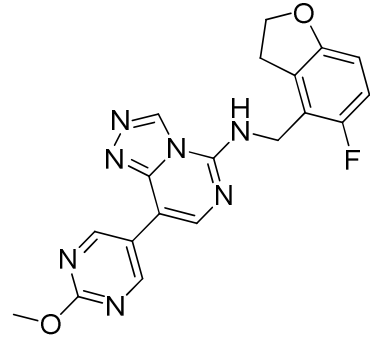
151		δ ppm 1.39 (d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.48 - 4.58 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.44 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422.2$
152		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 348.2$
153		δ ppm 1.39 (d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.46 - 4.57 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 404.2$
154		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.02 - 7.16 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 9.05 (t, 1H), 9.41 (d, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 395.1$

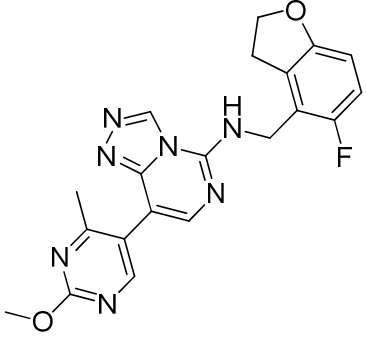
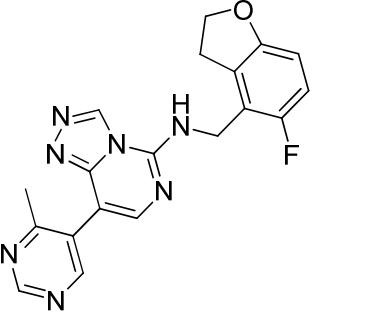
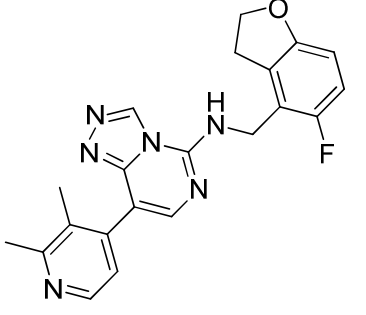
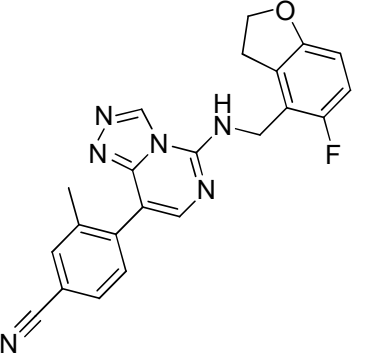
155		¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.35 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 4.57 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.62 - 6.67 (m, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 407.0
156		¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.29 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 392.0
157		¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 3.39 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.20 (td, 2.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 414.0
158		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.73 (dd, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 424.2

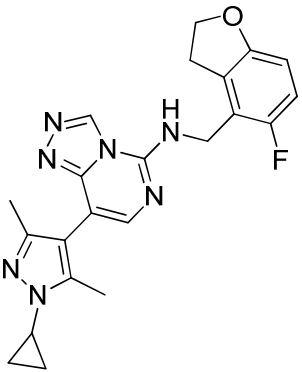
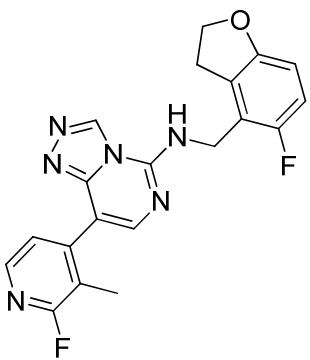
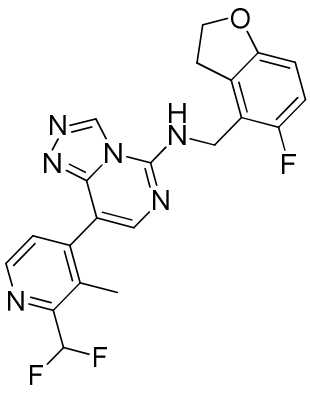
159		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.70 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 9.43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 438.2$
160		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431.2$
161		δ ppm 3.30 - 3.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411.2$
162		δ ppm 3.28 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 397.1$

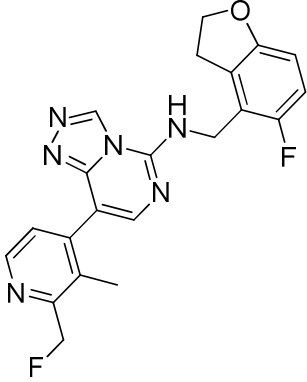
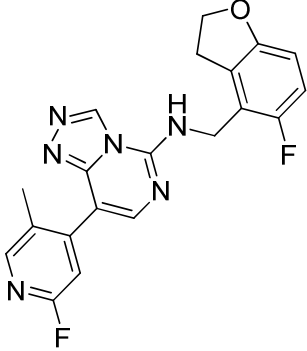
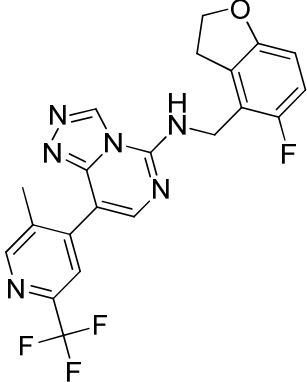
163		δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 377.1$
164		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.42 (d, 3H), 3.44 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.85 (s, 3H), 6.63 - 6.74 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 9.36 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 395.0$
165		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394.0$
166		^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 3.42 (t, 2H), 4.62 (td, 2H), 4.87 (d, 3H), 6.66 - 6.72 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.36 (d, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431.1$

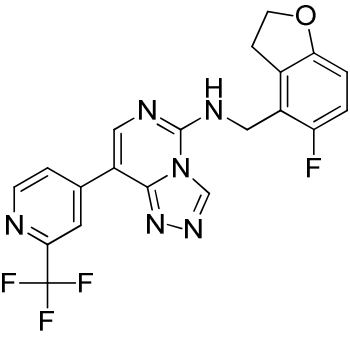
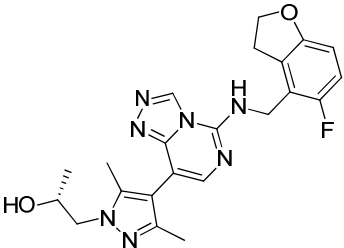
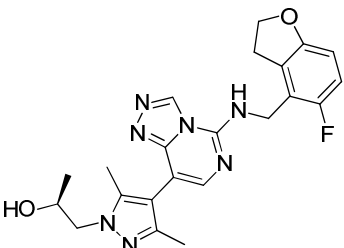
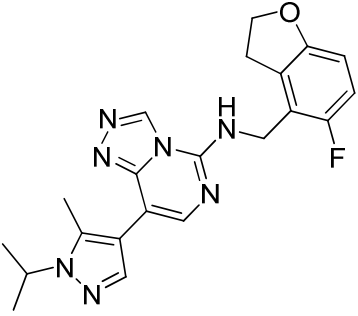
167		δ ppm 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 391.1$
168		δ ppm 3.37 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72-7.06 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.83 (d, 2H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 413.2$
169		δ ppm 3.32 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 366.2$
170		δ ppm 3.30 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434.1$

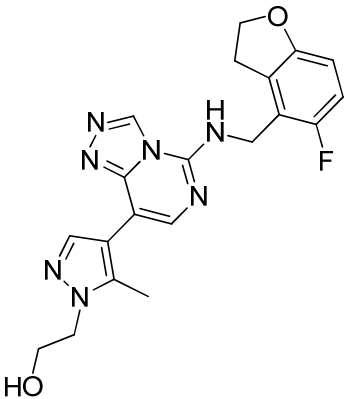
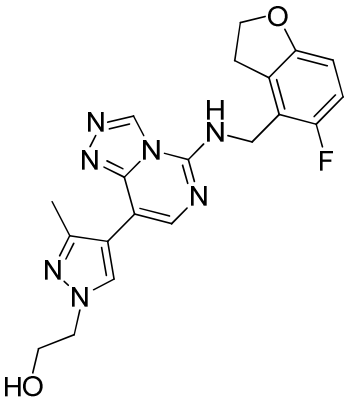
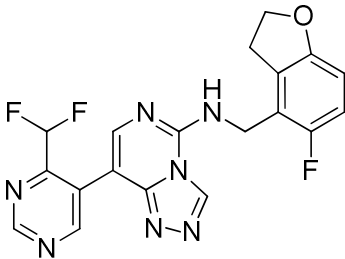
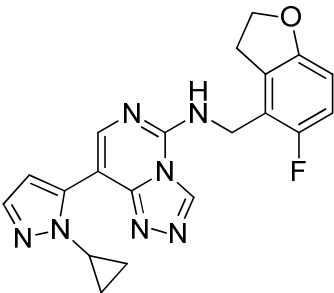
171		δ ppm 1.93 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434.3$
172		δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 380.2$
173		δ ppm 0.93 - 1.03 (m, 4H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.72 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.709 (t, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 417.3$
174		δ ppm 3.31 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 394.2$

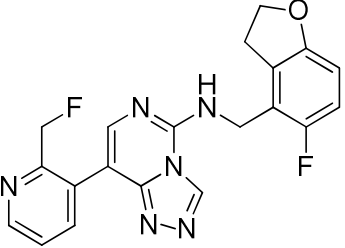
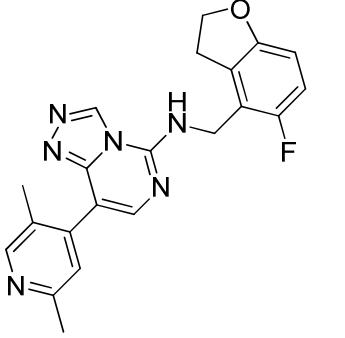
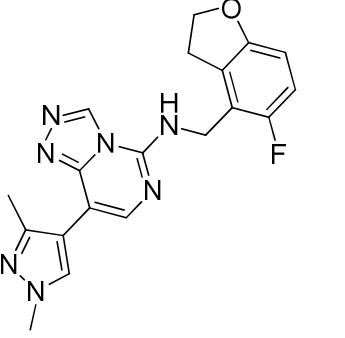
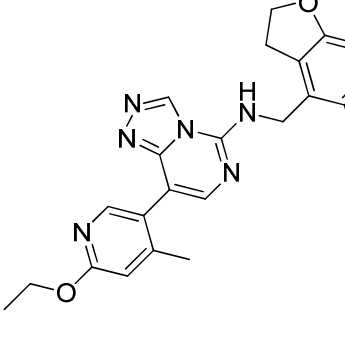
175		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 408.2$
176		δ ppm 2.45 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 378.2$
177		δ ppm 2.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.68 (q, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 391.2$
178		δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 401.0$

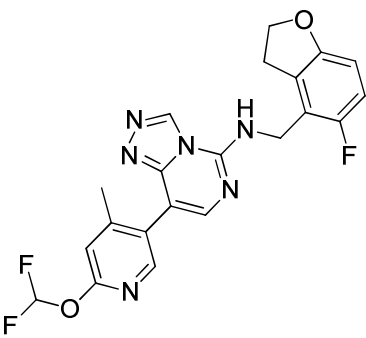
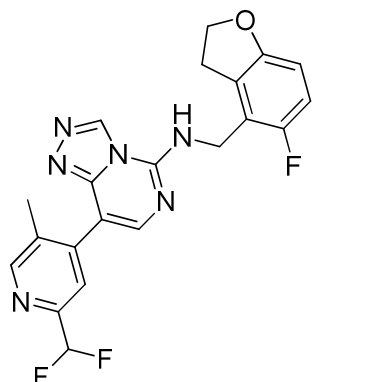
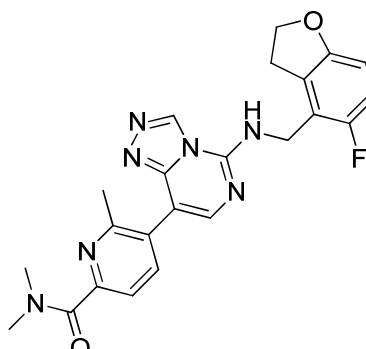
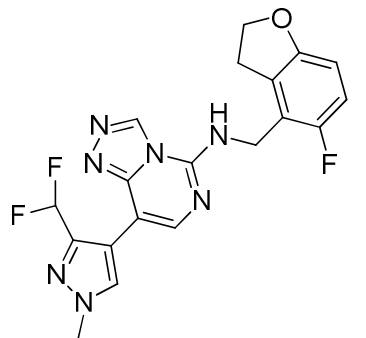
179		δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.48 - 3.51 (m, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420.3$
180		δ ppm 2.17 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 395.1$
181		^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2.43 (t, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.87 - 4.89 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 6.83 - 7.00 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.39 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 427.0$

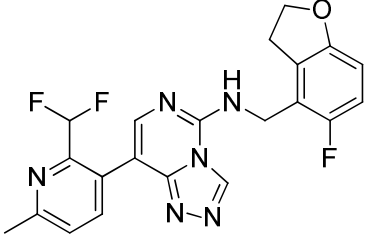
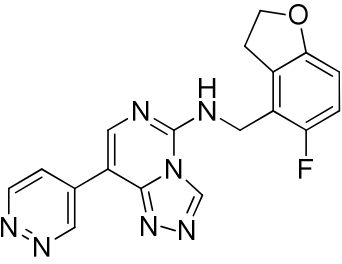
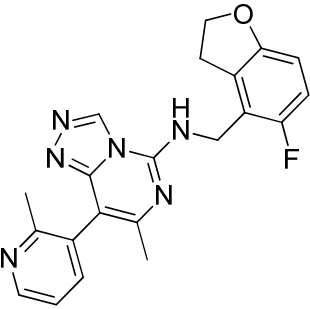
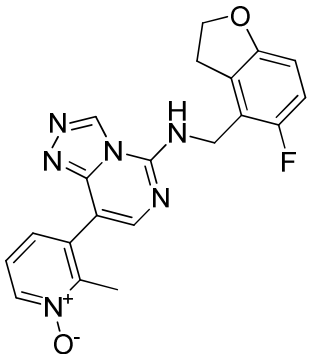
182		¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.36 (d, 3H), 3.46 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.88 (d, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.39 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 409.0
183		δ ppm 2.23 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 395.2
184		δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 445.1

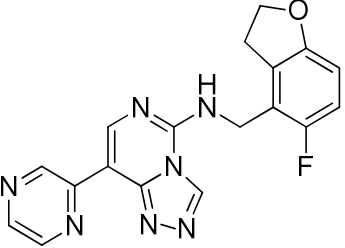
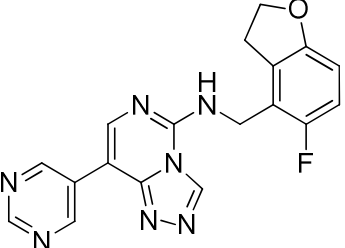
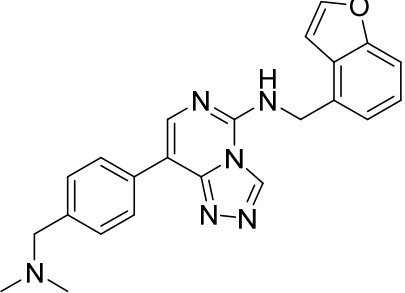
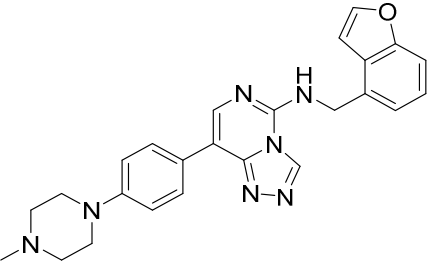
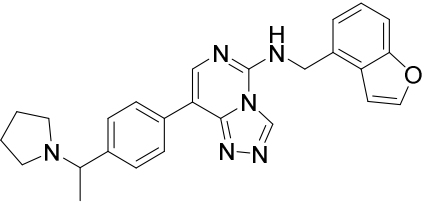
185		δ ppm 3.35 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 431.1$
186		δ ppm 1.10 (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.87 - 3.92 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.91 (d, 1H), 6.72 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 438.2$
187		δ ppm 1.10 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.89 - 3.93 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.91 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 9.43 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 438.2$
188		δ ppm 1.41 (d, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.59 - 4.63 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 408.3$

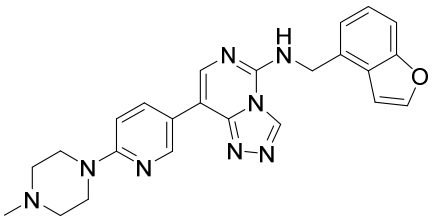
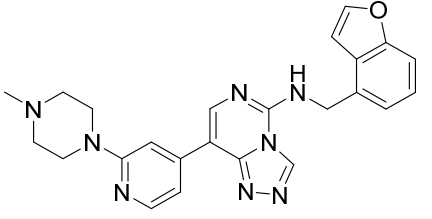
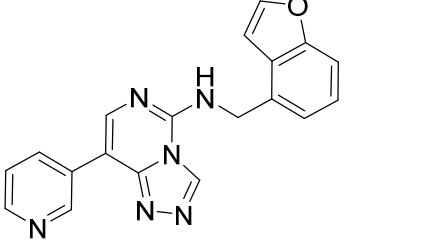
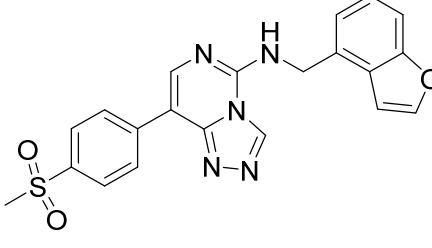
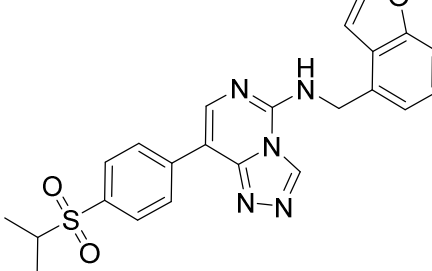
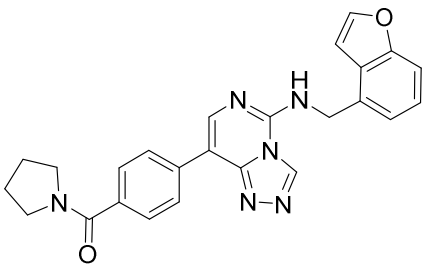
189		δ ppm 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410.2$
190		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.30 (t, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410.2$
191		δ ppm 3.37 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 - 7.21 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 414.1$
192		δ ppm 0.84 - 0.86 (m, 2H), 0.95 - 0.97 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.77 - 3.80 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 392.2$

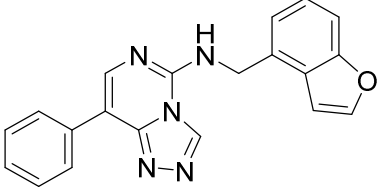
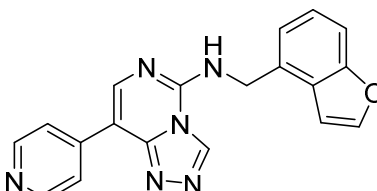
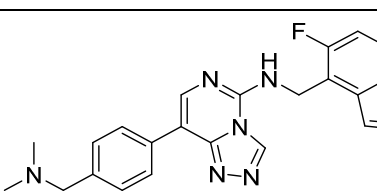
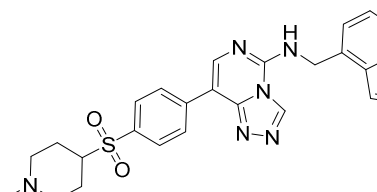
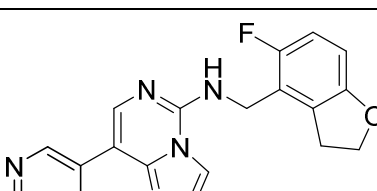
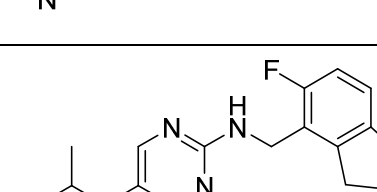
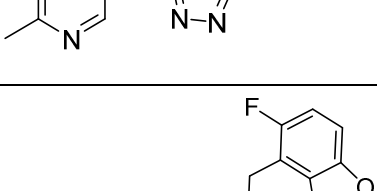
193		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.32 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.44 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 395.1
194		¹ H-RMN(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.18 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 391.2
195		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 380.2
196		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.34 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 421.3

197		¹ HRMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.27 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.61 - 7.90 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.77 (t, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 443.1
198		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.87 - 7.09 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 427.4
199		¹ H-RMN(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.44 (s, 3H), 3.03 (d, 6H), 3.35 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.49 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 448.2
200		δ ppm 3.34 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.90 (s, 0.25H), 6.95 (t, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 7.12 (s, 0.25H), 7.83 (s, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 416.1

201		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.61 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.71 - 6.99 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 427.2
202		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.27 (t, 2H), 3.43 (d, 2H), 4.51 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 8.35 - 8.52 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.97 (s, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.9
203		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 4.63 - 4.73 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.91 - 7.02 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 390.9
204		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 393.1

205		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.28 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.93 (d, 1H); LC-MS: [M+H] ⁺ = 364.1
206		δ ppm 3.29 (br. s., 2H), 4.54 (t, J=8.72 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (dd, J=3.86, 8.63 Hz, 1H), 6.95 (t, J=9.44 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.53 (s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.9
208		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm 2.28 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (dt, 2H), 7.45 (t, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 398.9
209		δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.46 (t, 4H), 3.19 (t, 4H), 5.00 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.91 (m, 4H), 8.82 (m, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 440.2
210		δ ppm 1.34 (d, 3H), .1.69 (s, 4H), 2.34 (q, 2H), 3.25 (q, 3H), 5.04 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 8.02 (m, 4H), 8.96 (t, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 439.3

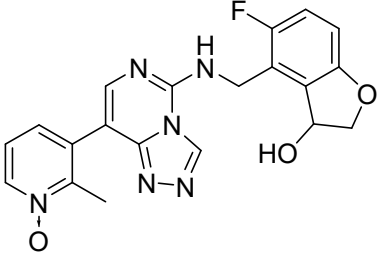
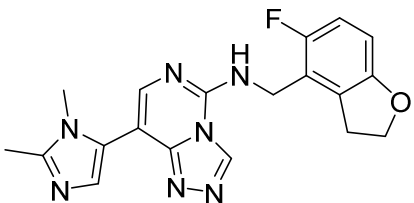
211		δ ppm 2.23(s, 3H), .2.41 (d, 4H), 3.54(t, 4H), 5.02(d, 2H), 6.95(d, 1H), 7.30(m, 3H), 7.53(d, 1H), 7.95(s, 2H), 8.24(q, 1H), 8.83(m, 2H), 9.49(s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 441.2$
212		δ ppm 2.23 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 5.04 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 441.2$
213		δ ppm 5.04 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.28 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 343.2$
214		δ ppm 3.26 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 420.1$
215		δ ppm 1.18 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 448.2$
216		δ ppm 1.82 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 439.2$

217		δ ppm 5.04 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.10 (m, 4H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 342.1$
218		δ ppm 5.06 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.23 (t, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (t, 3H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 343.1$
219		^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2.32 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 417.2$
220		δ ppm 1.54 (q, 2H), 1.83 (t, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.22 (t, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 503.2$
221		δ ppm 9.53 (s, 2H), 9.43 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.29 (t, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 363.9$
222		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 391.1$
223		^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 7H), 3.33 - 3.37 (m, 2H), 3.50 - 3.57 (m, 2H), 4.51 - 4.61 (m, 2H), 4.67 - 4.78 (m, 2H), 6.69 - 6.76 (m, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 8.65 - 8.74 (m, 1H), 9.42 - 9.51 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434.2$

224		δ ppm 1.27 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 405.2$.
225		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72 - 0.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.35 (tt, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 434.1$
226		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 422.2$
227		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.29 - 3.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.55 (dd, 4H), 4.71 (d, 2H), 5.59 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 396.1$
228		δ ppm 2.24 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 410.8$
229		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (q, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 405.3$

230		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.04 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 407.1
231		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.31 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.92 (td, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.1
232		δ ppm 2.38 (s, 3H), 3.32 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.46 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 376.9
233		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.19 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 366.1
234		δ ppm 3.25 - 3.34 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.19 (dd, 1H), 9.51 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 392.9
235		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 3.38 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.75 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.33 (d, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 303.9
236		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 379.9

237		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.30 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.56 - 6.60 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 352.1
238		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.39 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.56 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 367.1
239		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.14 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 366.1
240		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.31 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.53 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 352.1
241		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.32 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 353.1
242		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.48 (s, 3H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 5.07 (d, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.12-6.98 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 392.9
243		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 4.46 (dd, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.86 (brs., 1H), 5.07 (d, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 408.8

244		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.41 - 2.50 (m, 3H) 4.46 (dd, 1H) 4.59 (dd, 1H) 4.87 (s a., 1H) 5.08 (d, 1H) 5.68 - 5.76 (m, 1H) 6.81 (dd, 1H) 7.06 (t, 1H) 7.50 (t, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.75 (s, 1H) 8.46 (d, 1H) 9.34 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 408.8
245		¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 379.9

VI. FARMACOLOGÍA Y UTILIDAD

Como un componente clave del complejo PRC2, EED no tiene actividad enzimática intrínseca. Sin embargo, es crítico para la función adecuada de PRC2. EED se une directamente a H3K27me3 y esta unión localiza al complejo PRC2 hacia el sustrato de la cromatina y activa la actividad metiltransferasa alostéricamente. Al dirigirse al sitio alostérico dentro de la subunidad reguladora del EED, PRC2 puede ofrecer un ángulo único y novedoso que es ventajoso, o complementario, apuntando directamente el mecanismo de la competencia SAM de EZH2 o PRC2. Por lo tanto, el direccionamiento a EED representa una estrategia muy atractiva para el desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de muchas formas de cáncer. En particular, existe la necesidad de moléculas pequeñas que inhiban la actividad de PRC2 a través del direccionamiento a EED. Se ha encontrado ahora que los derivados de triazolopirimidina como los actualmente descritos son útiles para el direccionamiento a EED para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED o PRC2, especialmente cánceres.

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede demostrar usando cualquiera de los siguientes procedimientos de ensayo. Los compuestos de la presente divulgación se evaluaron por su capacidad para inhibir la actividad de PRC2 en un complejo pentamérico de EZH2, SUZ12, EED, Rbap48 y AEBP en ensayos bioquímicos. La capacidad de los compuestos de la presente divulgación para inhibir la actividad celular de PRC2 se evaluó mediante el análisis de metilación de la lisina 27 en la histona H3 en líneas celulares humanas. La capacidad de los compuestos de la presente divulgación para inhibir cánceres se derivó de su capacidad para modular la actividad en líneas celulares de cáncer humano que llevan la dependencia específica a la actividad de PRC2 para mantener el crecimiento canceroso.

Ensayo de competencia de unión al péptido EED-H3K27Me3 mediante AlphaScreen (cribado α)

Para evaluar la potencia de los compuestos en el ensayo de unión competitiva EED-H3K27Me3, los compuestos se diluyeron en serie 3 veces en DMSO para obtener un total de doce concentraciones. Entonces los compuestos en cada concentración (75 nL de cada uno) fueron trasladados con un Mosquito en unas placas de 384 pozos Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus. 8 uL de soluciones que contienen 30 nM de proteína EED (1 a 441)-His y 15 nM de péptido biotina-H3K27Me3(19-33) en el tampón (HEPES 25 mM, pH 8, 0,02% de Tween-20, 0,5% de BSA) fueron añadidos a los pozos y después se incubaron con el compuesto durante 20 min. La mezcla de las perlas de detección AlphaScreen se prepara inmediatamente antes de su uso mediante la mezcla de un quelato de perlas aceptoras de níquel y perlas donantes de estreptavidina en una relación 1:1 (Perkin Elmer, Producto No.6760619C/M/R) en el tampón descrito anteriormente. Luego se añadieron 4 µL de la mezcla de perlas de detección a la placa y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración final de perlas donantes y aceptoras era de 10 µg / mL para cada una. Las placas se leyeron en un equipo EnVision (PerkinElmer) usando el ajuste de AlphaScreen adaptado para la detección óptima de la señal con un filtro de 615 nm, después de la excitación a la muestra 680 nm. La señal de emisión a 615 nm se utilizó para cuantificar la inhibición de los compuestos. Las señales de AlphaScreen se normalizaron en base a la lectura que viene de los controles positivo (el máximo control de la señal) y negativo (control mínimo de señal) para dar el porcentaje de las actividades finales. Los datos fueron entonces ajustados a una ecuación dosis-respuesta utilizando el programa Helios (Novartis) para obtener los valores de IC₅₀. Helios es un software de análisis propio de Novartis para los datos del ensayo utilizando los métodos descritos por Normolle, D. P., Statistics in Medicine, 12:2025-2042 (1993); Formenko, I. et al, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 82, 31-37 (2006); Sebaugh, J. L., Pharmaceutical Statistics, 10:128-134 (2011); Kelly, C. et al., Biometrics, 46(4):1071-1085 (1990); y en Kahm, M. et al., Journal of Statistical Software, 33(7): (2010) (grofit: Fitting Biological Growth Curves with R, páginas 1-21, disponible en <http://www.jstatsoft.org/>)

Cada compuesto se analizó de nuevo para determinar si interfería con las perlas AlphaScreen. Los compuestos se diluyeron como se describe en la sección anterior, y el ensayo se realizó mediante la adición de 12 µL de 10 nM de péptido biotina-miniPEG-His6 en el tampón anterior e incubando durante 20 min a temperatura ambiente antes de la adición de las perlas a una concentración de 10 µg/ml cada una. Las placas se incubaron a continuación durante 1 h a TA en la oscuridad antes de ser leído en el equipo EnVision.

Ensayo LC-MS EED

Los compuestos representativos de la presente descripción se diluyeron en serie y por separado 3 veces en DMSO para obtener un total de ocho o doce concentraciones. A continuación, los compuestos de prueba a cada concentración (120 nL de cada uno) fueron trasladados por Mosquito en placas Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus de 384 pozos. Las soluciones (6 µl) de 24 nM del complejo PRC2 del tipo silvestre (wtPRC2) y 2 µM de SAM en tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 8,0, 0,1% BSA, 0,01% Triton, DTT 0,5 mM) se añadieron a los pozos que luego fueron incubados con el compuesto de prueba durante 20 min. Se añadió una solución de 6 µl de 3 µM del sustrato peptídico H3K27Me0 (histona H3[21-44]-biotina) en tampón de reacción para iniciar cada reacción. Los componentes finales en la solución de reacción incluyen 12 nM del complejo wtPRC2, 1 µM de SAM, y 1,5 µM de péptido H3K27me0 con concentraciones variables de los compuestos. Un control positivo consistió en la enzima, 1 µM de SAM y 1,5 µM del sustrato en ausencia del compuesto de prueba, y un control negativo sólo consistió en 1 µM de SAM y 1,5 µM de sustrato. Cada reacción se incubó a temperatura ambiente durante 120 min, luego se detuvo mediante la adición de 3 µl de la solución de enfriamiento rápido (2,5% de TFA con 320 nM de d4-SAH). La mezcla de reacción se centrifugó (centrífuga Eppendorf 5810, Rotor A-4-62) durante 2 min a 2000 rpm y se leyó en un equipo API 4000 de triple cuadrupolo con espectrometría de masas de aerosol Turbulon (Applied Biosystem) junto con Prominencia UFLC (Shimadzu). Los niveles de producción de SAH se normalizaron luego sobre la base de los valores procedentes de los controles positivos y negativos para dar los porcentajes de las actividades enzimáticas. Los datos se ajustan entonces a una ecuación de respuesta a la dosis usando el programa Helios para obtener los valores de CI_{50} del compuesto de prueba.

Ensayo ELISA (metilación de H3K27)

Los compuestos representativos de la presente descripción se diluyeron en serie y por separado 3 veces en DMSO para obtener un total de ocho o doce concentraciones. A continuación se añadieron los compuestos a las células G401 cultivadas en una placa de 384 pozos a una dilución de 1:500 para obtener la concentración mayor de 20 µM. Las células se cultivaron adicionalmente durante 48 h antes del procedimiento de ELISA.

Extracción de la Histona: Las células, en la placa de 384 pozos, se lavaron con PBS (10 x tampón de PBS (80 g de NaCl (Sigma, S3014), 2 g de KCl (Sigma, 60128), 14,4 g Na_2HPO_4 (Sigma, S5136), 2,4 g KH_2PO_4 (Sigma, P9791) a 1 L de agua, a pH 7,4) y se lisaron con la adición de tampón de lisis (0,4 N HCl; 45 µl por pozo). La placa se agitó suavemente a 4 °C durante 30 minutos. El lisado celular se neutralizó con tampón de neutralización (fosfato dibásico de sodio 0,5 M, pH 12,5, DTT 1 mM; 36 µl por pozo). La placa se agita para asegurar que los lisados estuvieran bien mezclados antes del protocolo de ELISA.

Protocolo de ELISA: Los lisados celulares se transfieren a los pozos de una placa de 384 pozos y el volumen final se ajustó a 50 µl por pocillo con PBS. La placa se selló, se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min y se incubó a 4 °C durante 16 h aproximadamente. La placa se lavó con tampón de TBST (1 x TBS (10X TBS: 24,2 g de Tris (Sigma, T6066), 80 g de NaCl (Sigma, S3014) a 1 L de agua y ajustar el pH a 7,6 con HCl) con 0,1% de Tween-20). Se añadió tampón de bloqueo (50 µl por pozo de TBST, 5% BSA) y la placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. El tampón de bloqueo se retiró y se añadió anticuerpo primario (30 µl por pocillo). Las siguientes diluciones se realizaron con tampón de bloqueo: para anticuerpo antiH3K27me3 (Cell Signaling Technology, # 9733), dilución de 1: 1000; para el anticuerpo antiH3K27me2 (Cell Signaling Technology, # 9288), dilución de 1: 100; para el anticuerpo antiH3 (Abcam, Cat # 24834), la dilución fue de 1:1.000. El anticuerpo primario se incubó en la placa a temperatura ambiente durante 1 h. Los pozos se lavaron con TBST y se incubaron con anticuerpo secundario durante 1 h a temperatura ambiente. Para los anticuerpos secundarios, se llevaron a cabo las siguientes diluciones con tampón de bloqueo: anticuerpo anticonejo (Jackson ImmunoResearch, # 111-035-003), dilución de 1: 2000; y anticuerpo antiratón (Cell Signaling Technology, # 7076), dilución de 1: 1000. Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, los pozos se lavaron con TBST. El sustrato ECL (Pierce, # 34080) se añadió a 30 µl por pozo y las placas se centrifugaron a 2000 rpm durante 2 min. La señal se leyó usando un equipo Envision Reader de PerkinElmer. Las lecturas de la metilación de H3K27 se normalizaron usando la señal de H3 y luego se calculó el porcentaje de inhibición en contra de las muestras tratadas con DMSO. Los datos se ajustan a continuación a una curva de respuesta a la dosis usando el programa Helios para obtener los valores de CI_{50} del compuesto de prueba.

Análisis de Western Blot

Se analizaron compuestos representativos de la presente divulgación por su capacidad para inhibir selectivamente PRC2. Se realizó un Western blot usando técnicas estándar de biología molecular. Las células se lisaron en tampón de lisis SDS (Millipore, Cat # 20-163) y se midió la concentración de proteínas por el ensayo de proteína BCA (Pierce, Cat # PI-23221). Los anticuerpos para Western Blots: antiEZH2 (# 3147), antiH3 (# 9715), antiH3K4me1 (# 9723), antiH3K4me2 (# 9725), antiH3K4me3 (# 9727), antiH3K9me2 (# 9753), antiH3K36me2 (# 9758), antiH3K27me2 (# 9755), y antiH3K27me3 (# 9756) fueron adquiridos de Cell Signaling Technology (Danvers, MA, EE.UU.).

AntiH3K9me1 (# 07-395), antiH3K27me1 (# 07-448), y antiH3K36me1 (# 07-548) se adquirieron de Millipore (Billerica, MA, EE.UU.). El AntiH3K36me3 (ab9050-100) se adquirió de Abcam (Cambridge, RU). AntiH3K9me3 (# 39161) fue adquirido de Active Motif (Carlsbad, CA, EE.UU.).

- 5 Los compuestos de la presente divulgación inhiben específicamente la metilación del sustrato H3K27 de PRC2. Esto se puede demostrar por su capacidad para inhibir H3K27me2 y H3K27me3 en un número de líneas celulares de cáncer humano, los ejemplos incluyen células rabdoideas (G401) y células de linfoma (WSU-DLCL2, KARPAS422, SU-DHL4). La selectividad se perfila contra un número de otras marcas de metilación, por ejemplo: H3K4me2; H3K9me2; H3K36me3; y H3K79me3.

Análisis de Proliferación Celular

- 10 Células del linfoma de células B KARPAS422 se cultivaron usando condiciones estándar de cultivo celular en medio RPMI-1640 (Invitrogen, cat # 11875) suplementado con 15% FBS (Invitrogen, cat # 10099-141) en incubador humidificado a 37 °C, CO2 5%. Para evaluar el efecto de la inhibición PRC2 sobre la proliferación celular, las células que crecen exponencialmente se sembraron a una densidad de 1×10^5 células / ml en placas de 12 pozos (Corning, No. de cat CLS3513). Después de la siembra de las células, se añadió un compuesto de la presente descripción a los medios de la célula (en concentraciones que van desde 0 a 100 μ M, series de dilución 3x). El número de células viables se determinó cada 3-4 días hasta 14 días utilizando Vi-CELL (Beckman Coulter). El día del recuento de células, los medios de crecimiento frescos y compuesto fueron repuestos y las células se separaron de nuevo a una densidad de 1×10^5 células / ml. El número total de células se expresa en células viables divididas ajustadas por mL. Las curvas de dosis-respuesta y los valores de IC₅₀ se generaron utilizando Prism.

- 20 Análisis de las propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos descritos en el presente documento se pueden determinar mediante el protocolo descrito a continuación.

- 25 Un compuesto representativo de la presente descripción se disolvió en PEG300 10%, Solutol HS 15 10% y tampón de acetato pH 4,65 80% para dar una concentración final de 0,2 mg / ml para la administración intravenosa (IV) y la administración oral (PO).

Para los estudios de PK de rata, se utilizaron un total de tres ratas macho Sprague Dawley uno para cada estudio PK IV y PO en rata, respectivamente. La solución de la formulación se administró a través de un único bolo IV a 1 mg/kg y una sonda oral (PO) a 2 mg/kg, respectivamente. Las muestras de sangre (aproximadamente 150 μ l) se recogieron mediante una cánula yugular en momentos apropiados.

- 30 Para el estudio de PK en ratón, se utilizaron un total de doce ratones macho ICR para el estudio IV y PO, respectivamente. La solución de la formulación se administró a través de un único bolo IV a 1 mg/kg y una sonda oral (PO) a 2 mg/kg, respectivamente. Las muestras de sangre (aproximadamente 150 μ l) se recogieron mediante punción retro-orbital (~ 150 μ l / ratón) después de anestesia con isoflurano a través de punción cardíaca (colección terminal) en momentos apropiados (n = 3).

- 35 Las muestras se recogieron en tubos que contienen K3-EDTA y se almacenaron en hielo hasta que se centrifugaron. Las muestras de sangre se centrifugaron a aproximadamente 8000 rpm durante 6 min a 2-8 °C y el plasma resultante se separó y almacenó congelado a aproximadamente -80 °C. Después de añadir el patrón interno, las muestras de plasma se cuantificaron por LC-MS/MS utilizando la curva de calibración. Los parámetros farmacocinéticos incluyendo el área bajo la curva de concentración (AUC), el tiempo medio de residencia (MRT), la depuración plasmática (Cl), el volumen de distribución del estado estacionario (Vdss), la vida media de eliminación (t_{1/2}), concentración máxima (C_{máx}), el tiempo de la concentración máxima (T_{máx}) y la biodisponibilidad oral (F%) se calcularon utilizando las siguientes ecuaciones:

$$AUC = \int_0^{\infty} C \, dt$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

t es el tiempo y C es la concentración plasmática en el tiempo (t);

- 45 Dosis_{iv} es la dosis para la administración intravenosa; y Dosis_{oral} es la dosis para la administración oral.

Cl = Dosis_{iv}/AUC

$$t_{1/2} = 0,693 \times \text{MRT}$$

$$\text{Vdss} = \text{Cl} \times \text{MRT}$$

$$\text{F\%} = (\text{Dosis}_{\text{iv}} \times \text{AUC}_{\text{oral}}) / (\text{Dosis}_{\text{oral}} \times \text{AUC}_{\text{iv}}) \times 100\%$$

Protocolo para el Ensayo de solubilidad en equilibrio de Alto Rendimiento

- 5 Los compuestos de la presente divulgación se solubilizaron primero en 10 mM en DMSO puro. Entonces 20 µl cada uno de la solución madre de DMSO fue transferida a 6 pozos en la placa de 96 pozos. El disolvente DMSO se secó con evaporador de disolvente en GeneVac a 30 °C, vacío de 1 mbar durante 1 h. Después de la adición de 200 µl de soluciones tampón (pH 6,8, o FaSSIF), la placa se selló y se agitó a 160 rpm durante 24 h a TA. La placa se centrifugó a 3750 rpm durante 20 min, 5 µl de sobrenadante se mezcla con 495 µl de MeOH / H₂O (1: 1). 0,01 µM, 0,1 µM, 1 µM, 10 µM de soluciones madre se prepararon por dilución de serie para las curvas de calibración. El sobrenadante se cuantificó mediante HPLC o LC/MS utilizando la curva de calibración. La solubilidad en equilibrio de Alto Rendimiento se determinó basándose en la concentración del sobrenadante.

Estudios de eficacia en el modelo de xenoinjerto en ratón

- 15 Todos los experimentos llevados a cabo se realizaron en ratones hembra Nude-nu atímicos en una instalación certificada por AAALAC. Los animales se mantuvieron en jaulas de ventilación individual en condiciones de SPF a temperatura y humedad constantes (es decir, 20-26 de °C; 40-70%) con 5 o menos animales en cada jaula. Los animales tuvieron libre acceso a alimentos secos en gránulos esterilizados por irradiación y agua potable estéril. Todos los procedimientos y protocolos fueron aprobados por el Cuidado de Animales y Uso Institucional y Comité interal.

- 20 Las células Karpas 422 de células B de linfoma humano se cultivaron en medio RPMI-1640 (Gibco; 11875-093) suplementado con FBS 15% (Gibco; 10099-141) y 1% Pen Strep (Gibco; 15140-122) a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂ en aire. Las células se mantuvieron en cultivos en suspensión a concentraciones entre 0,5-2 x 10⁶ células/ml. Las células se dividieron en 1:3 cada 2-4 días. Para establecer modelos de xenoinjertos tumorales se recogieron las células, se suspendieron en PBS, se mezclaron con Matrigel (BD Bioscience) en una relación en volumen de 1:1 a una concentración de 1x10⁸ células/ml y después se inyecta por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones BALB/c desnudos (Vital River) a una concentración de 5x10⁶ células por animal.

El compuesto fue formulado como una suspensión en 0,5% de metil celulosa (MC) y 0,5% de Tween 80 en 50 mM de tampón a pH 6,8 (preparado en casa de acuerdo con la USP) y se administra por vía oral mediante alimentación forzada en dosis específicas.

- 30 El tratamiento se inició cuando el volumen promedio del tumor alcanzó 100 a 300 mm³. El crecimiento del tumor y los pesos corporales fueron monitoreados a intervalos regulares. Los dos diámetros más grandes, la anchura (W) y la longitud (L), de los xenoinjertos de tumores se midieron manualmente con calibradores y el volumen del tumor se calculó usando la fórmula: 0,5 x L x W².

- 35 En su caso, los resultados se presentan como media ± SEM. La representación gráfica y el análisis estadístico se realizó utilizando GraphPad Prism 5.00 (GraphPad Software). Los datos de cambio del tumor y de peso corporal fueron analizados estadísticamente. Si las variaciones en los datos se distribuyen normalmente (prueba de Bartlett para varianzas iguales), los datos fueron analizados mediante un modelo ANOVA unidireccional con la prueba *post hoc* de Dunnett para la comparación del tratamiento frente al grupo control. La prueba *post hoc* de Tukey se utilizó para la comparación intragrupo. De lo contrario, se utilizó la prueba por categorías Kruskal-Wallis *post hoc* de Dunn.

Como una medida de la eficacia el valor %T / C se calcula al final del experimento de acuerdo a:

- 40 $(\Delta \text{Volumen del tumor}^{\text{tratado}} / \Delta \text{Volumen del tumor}^{\text{Control}}) \times 100$

La regresión del tumor se calculó de acuerdo a:

$$- (\Delta \text{Volumen del tumor}^{\text{tratado}} / \Delta \text{Volumen del tumor}^{\text{tratado al inicio}}) \times 100$$

Cuando los ΔVolúmenes del tumor representan el volumen medio del tumor en el día de evaluación menos el volumen medio del tumor al inicio del experimento.

- 45 Los ejemplos descritos más adelante se ensayaron en la unión a EED Alphascreen, LC-MS y/o ensayos de ELISA descritos anteriormente y se ha encontrado que tienen actividad inhibidora EED. Se observó una gama de valores de IC₅₀ de ≤ 5 µM (5.000 nM).

La tabla 3 a continuación enumera los valores de CI₅₀ en el EED (a) Unión Alphascreen Calificada, (b) LC-MS calificado y/o (c) ensayos ELISA calificados medidos para los siguientes ejemplos. "N/A" significa "no evaluado".

- 50 Tabla 3

Ej. #	Nombre IUPAC	(a) IC50 (μM)	(b) IC50 (μM)	(c) IC50 (μM)
1	8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0041	0.0082	0.0009
2	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0059	0.0089	0.0026
3	8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0038	0.0064	0.0034
4	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0032	0.0039	0.0021
5	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0048	0.0097	0.0029
6	8-(6-ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0052	0.0077	0.0038
7	(3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanol	0,0048	0.0093	0.0052
8	8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0049	0.0072	0.0029
9	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0041	0.0079	0.0035
10	1-óxido de (3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridina	0,0073	0.0138	0.001
11	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0069	0.02	0.0144
12	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0079	0.0159	0.0176
13	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0536	0.0477	0.1393
14	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0078	0.0128	0.0274
15	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	0,0128	0.0206	0.0198
16	N-((2,3-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0108	0.024	0.0604
17	N-((2,3-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0115	0.017	0.0315
18	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(4-(metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0185	0.0279	N/A
19	N-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,0189	0.0192	0.0401
20	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(4-(metilpiperazin-1-	0,0144	0.0171	0.0783

	il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina			
21	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0252	0.026	0.1503
22	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	1,9822	1.8195	N/A
23	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0311	0.0257	0.0424
24	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0304	0.037	0.162
25	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0307	0.0449	0.4061
26	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0099	0.0171	0.0448
27	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0199	0.0472	0.3655
28	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0111	0.0276	0.4153
29	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(piperidin-4-ilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0081	0.0145	0.214
30	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0053	0.0248	0.069
31	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0302	0.0215	0.0298
32	8-(2-clorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0434	0.0229	0.1154
33	N-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida	0,0285	0.0175	0.2974
34	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etanol	0,0375	0.0494	1.9507
35	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0083	0.0153	0.0334
36	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0185	0.0224	0.0683
37	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0123	0.0207	0.0134
38	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenoxi)etanol	0,0242	0.0349	0.2017
39	N-(2-fluoro-4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,0178	0.0175	0.0227
40	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida	0,0562	0.0566	1.3368

41	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona	0,0132	0.0097	0.3748
42	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida	0,0525	0.0861	0.2203
43	3-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida	0,0309	0.0331	0.2471
44	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0128	0.0192	0.0097
45	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,02	0.0328	0.0086
46	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0435	0.064	0.0048
47	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0052	0.0049	0.0103
48	8-(6-aminopiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0129	0.0302	0.2606
49	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,2-trimetilbenzamida	0,0125	0.0128	0.3662
50	8-(4-cloropiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0191	0.0412	0.1198
51	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,136	0.3458	N/A
52	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0709	0.047	0.1061
53	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-(dimetilamino)etil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0124	0.0287	0.141
54	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0291	0.0546	0.1439
55	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida	0.0211	0.0318	0.0131
56	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0196	0.0309	0.0493
57	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0084	0.0186	0.0334
58	8-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0063	0.013	0.1241
59	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0318	0.0387	0.086
60	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0195	0.047	0.2994
61	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0129	0.0197	0.1754
62	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)picolinonitrilo	0.016	0.0294	0.3394
63	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-etoxipiridin-3-il)-	0.0756	0.0686	0.1984

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina			
64	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0124	0.0413	0.0978
65	8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0183	0.02	0.1096
66	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0156	0.0447	0.0803
67	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol	0.0309	0.0902	0.5206
68	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(morfolino)metanona	0.0197	0.0367	0.378
69	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.182	0.3769	N/A
70	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0115	0.0211	0.0839
71	8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,009	0.0189	0.0426
72	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	0,0093	0.0175	0.0097
73	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0125	0.0174	0.3317
74	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0896	0.1391	N/A
75	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,034	0.0375	0.2981
76	8-(4-aminopiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0275	0.0569	0.3196
77	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0216	0.0523	0.581
78	8-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.1034	0.1598	N/A
79	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-metilpicolinamida	0,0575	0.1029	N/A
80	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	0,0037	0.0088	0.1315
81	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0146	0.0191	0.1554
82	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0167	0.0309	0.1072
83	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metoximetil)-5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0105	0.0228	0.1402
84	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanona	0,0063	0.0129	0.1478

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etanol			
85	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0083	0.026	0.0333
86	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-metoxietil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0111	0.0267	0.0758
87	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona	0,0418	0.0839	0.7071
88	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0257	0.0347	0.2375
89	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0045	0.0103	0.1009
90	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0131	0.0303	0.6753
91	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0099	0.0153	0.0225
92	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0192	0.0515	0.0409
93	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)picolinonitrilo	0.0079	0.0125	0.0241
94	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0113	0.0186	0.0257
95	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilpicolinamida	0.0052	0.0128	0.1581
96	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.026	0.0132	0.3286
97	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo	0.0061	0.0086	0.1828
98	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(3-(metilsulfonil)propoxi)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0217	0.0356	1.4173
99	2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)propan-2-ol	0.0042	0.0067	0.1075
100	8-(6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.014	0.0315	0.181
101	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0117	0.0136	0.7614
102	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpicolinamida	0.0339	0.0688	0.285
103	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.7284	0.4306	N/A
104	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona	0.0096	0.012	2.3341

105	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metilpiridin-2-il)piperazin-2-ona	0.0269	0.0326	2.4238
106	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(2-(metilsulfonil)etoxi)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.025	0.0341	2.6999
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazina-1-carbaldehído	0.0124	0.025	0.1612
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)etanona	0.0067	0.011	0.1734
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazin-2-ona	0.0088	0.0137	1.2085
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol	0.0093	0.0152	0.1239
111	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.019	0.0174	0.1395
112	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(dimetilamino)-4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0177	0.0176	0.3889
113	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carbaldehído	0.0127	0.0157	0.7202
114	5-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-etilpicolinamida	0.0154	0.0186	1.9792
115	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0047	0.0069	0.0243
116	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0047	0.0076	0.0072
117	3-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	0.0235	0.0294	0.4803
118	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0101	0.0182	0.0177
119	8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.004	0.0066	0.0108
120	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-morfolinopiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0156	0.0256	0.0721
121	2-(5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)benzonitrilo	0.0134	0.0221	0.0142
122	2-(5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)benzamida	0.0192	0.0437	0.1354
123	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0123	0.0234	0.0197
124	8-(4-cloropiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.01	0.0154	0.006
125	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona	0.0085	0.0234	N/A

126	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)azetidina-3-ol	0.0129	0.0172	0.6559
127	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0026	0.0088	0.028
128	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0086	0.0165	0.0037
129	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	0.0039	0.0084	0.0019
130	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	0.005	0.0137	0.0013
131	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,4-trimetilpicolinamida	0.004	0.0106	0.0033
132	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0062	0.0102	0.0077
133	4-((5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metil)piperazin-2-ona	0.0087	0.0223	0.1422
134	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-carbaldehído	0.0173	0.0305	0.1648
135	3-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpropanamida	0.0057	0.0112	0.3214
136	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0159	0.0418	0.0804
137	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(metoximetil)-6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.022	0.0296	0.2263
138	8-(4-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0019	0.0084	0.0072
139	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0017	0.006	0.0016
140	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilpicolinamida	0.0127	0.0551	0.0263
141	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0171	0.042	0.0351
142	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0024	0.0051	0.0043
143	8-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0181	0.0315	0.0106
144	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0063	0.0178	0.0683
145	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0024	0.0118	0.0052
146	8-(2,4-diclorofenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.023	0.0382	0.0744

147	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0036	0.0159	0.0113
148	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0052	0.018	0.0252
149	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0169	0.0337	0.2202
150	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0045	0.007	0.0148
151	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0131	0.0216	0.0086
152	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0055	0.0069	0.008
153	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0078	0.0148	0.0073
154	8-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0201	0.0369	0.0968
155	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.017	0.0453	0.078
156	8-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.004	0.0173	0.0261
157	8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0223	0.0463	0.4454
158	2-(4-(5-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol	0.0051	0.0096	0.0067
159	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.005	0.0103	N/A
160	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0059	0.0113	N/A
161	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0036	0.0098	N/A
162	8-(3-cloropiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0057	0.0211	0.0273
163	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0041	0.0109	N/A
164	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0042	0.0139	N/A
165	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0045	0.0074	N/A
166	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0111	0.031	0.0266
167	8-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0033	0.0052	0.0393

168	8-(2-(difluorometil)piridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0046	0.0112	0.002
169	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0045	0.0066	0.0029
170	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0107	0.0121	0.0232
171	N-((5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metil)acetamida	0.006	0.0073	0.0265
172	8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0066	0.0071	0.0044
173	8-(6-ciclopropil-4-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0075	0.0077	0.0152
174	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0047	0.0062	0.0042
175	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0063	0.0092	0.0034
176	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0059	0.0083	0.0046
177	8-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0038	0.0044	0.0044
178	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metilbenzonitrilo	0.0054	0.007	0.0114
179	8-(1-ciclopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0124	0.0161	0.0091
180	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0073	0.0079	0.0124
181	8-(2-(difluorometil)-3-metilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0026	0.006	0.0208
182	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(fluorometil)-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0031	0.0056	0.0025
183	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0048	0.0081	0.0106
184	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0054	0.0132	0.0777
185	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0044	0.0067	0.0468
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	0.0035	0.006	0.0068
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol	0.0082	0.0125	0.012

188	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0023	0.0038	0.0036
189	2-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanol	0.0042	0.0087	0.0052
190	2-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)etanol	0.0045	0.0171	0.0025
191	8-(4-(difluorometil)pirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0038	0.0131	0.0344
192	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0035	0.0126	0.0104
193	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(fluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.004	0.013	0.0054
194	8-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0024	0.007	0.0241
195	8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0059	0.0116	0.0024
196	8-(6-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0036	0.0082	0.0263
197	8-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0022	0.0057	0.0149
198	8-(2-(difluorometil)-5-metilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0044	0.0173	0.0078
199	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,6-trimetilpicolinamida	0.0042	0.0072	0.005
200	8-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0075	0.0095	0.003
201	8-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0059	0.0073	0.0036
202	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridazin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0096	0.0187	0.0206
203	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-7-metil-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0424	0.3385	N/A
204	1-óxido de (3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-metilpiridina	0.0106	0.0193	0.0103
205	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0073	0.0082	0.0167
206	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0091	0.0095	0.0159
207	N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0795	0.1817	0.0036

208	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0062	0.0127	0.0190
209	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0369	0.0290	0.1179
210	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0185	0.0214	N/A
211	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0322	0.0288	N/A
212	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0312	0.0338	N/A
213	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0366	0.0256	N/A
214	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0374	0.0225	N/A
215	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-isopropilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0203	0.0212	N/A
216	(4-(5-((benzofuran-4-ilmetil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	0.1315	0.1834	N/A
217	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.3632	0.1113	N/A
218	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0386	0.0263	N/A
219	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0065	0.0068	0.0079
220	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0141	0.0216	0.4667
221	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0091	0.0095	0.0159
222	8-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0117	0.0140	0.0576
223	8-(6-((dimetilamino)metil)-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0084	0.0184	0.0014
224	8-(6-etil-4-metilpirimidin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0015	0.0019	0.0022
225	8-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0075	0.0106	0.0045
226	8-(2-etoxi-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0039	0.0050	0.0061
227	(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol	0.0061	0.0075	0.0091
228	8-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0082	0.0090	0.0292

229	8-(6-etil-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0,0059	0.0067	0.0027
230	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0129	0.0245	0.0252
231	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0061	0.0060	0.0358
232	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0062	0.0131	0.0133
233	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0039	0.0115	0.0020
234	(5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanol	0.0054	0.0112	0.0045
235	8-fluoro-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0399	0.0653	0.1918
236	8-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0102	0.0232	0.0076
237	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0031	0.0100	0.0101
238	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0047	0.0144	0.0179
239	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0068	0.0159	0.0382
240	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0049	0.0143	0.0014
241	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0113	0.0300	0.0284
242	5-fluoro-4-(((8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)amino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol	0.0138	0.0500	0.0634
243	5-fluoro-4-(((8-(2-(hidroximetil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)amino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol	0.0154	0.0590	0.0409
244	1-óxido de 3-(5-(((5-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-metilpiridina	0.0117	0.0389	0.2415
245	8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina	0.0672	0.2232	N/A

La Tabla 4 a continuación enumera las actividades antiproliferativas (valores IC50) en células de linfoma de células B KARPAS422 después de 14 días de tratamiento para los siguientes ejemplos

Tabla 4

Ej. #	IC50 (μM)
1	0.0004
2	0.0030
3	0.0007

4	0.0003
5	0.0008
6	0.0002
7	0.0030
8	0.0006
9	0.0006
10	0.0174
207	0.0010

Por consiguiente, se ha encontrado que los compuestos de la presente divulgación inhiben EED y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con EED y PRC2, que incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células grandes B (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y la vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales, incluyendo neuroblastoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer cervical, cáncer de colon, melanoma, cáncer del endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cáncer de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos, y sarcomas de tejidos blandos seleccionados de rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención típicamente se utilizan como una composición farmacéutica (ej., un compuesto de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable). Un "vehículo farmacéuticamente aceptable (diluyente o excipiente)" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, disolventes generalmente reconocidos como seguros (GRAS), medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármaco, aglutinantes, agentes tamponadores (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como será conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Allen, L. V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volúmenes), 22da Edición, Pharmaceutical Press (2012)). Para propósitos de la invención, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un solvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, el grueso de la sustancia farmacológica (es decir, compuesto del presente invento o forma estabilizada del compuesto (ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otros agentes complejos conocidos)) se disuelve en un solvente aceptable en la presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Los compuestos de esta descripción pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en la presente por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), jarabes, y emulsiones; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o inyección intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o ungüento; o por vía rectal tal como en la forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

El compuesto del presente invento es típicamente formulado en las formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable. El régimen de dosificación para los compuestos de la presente divulgación variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo

y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Los compuestos de esta divulgación pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

En ciertos ejemplos, puede ser ventajoso administrar el compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional, tales como otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores, y combinaciones de los mismos.

El término "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad, trastorno o condición terapéutica descrita en la presente divulgación. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una tasa fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración abarca la coadministración en recipientes múltiples o separados (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. El compuesto de la presente divulgación y los agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar a través de la misma vía de administración o por medio de diferentes vías de administración. Los polvos y / o líquidos se pueden reconstituir o diluir a una dosis deseada antes de la administración. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico en una manera secuencial, bien sea al mismo tiempo aproximadamente o en tiempos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de condiciones o trastornos descritos en la presente.

Agentes quimioterapéuticos generales considerados para utilizar en terapias de combinación incluyen anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfán (Myleran®), inyección de busulfán (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4- pentoxicarbonil- 5- desoxi- 5- fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucil (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar- U®), inyección de citarabina liposomal (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC- Dome®), dactinomicina (actinomicina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorubicina (Cerubidine®), inyección de citrato de daunorubicina liposomal (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®), clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fosfato de fludarabina (Fludara®), 5- fluorouracilo (Acrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacitibina, gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxiurea (Hydrea®), idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L- asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purineto®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), nab-paclitaxel (Abraxane®), phoenix (Yttrium90/MX- DTPA), pentostatina, polifeprosan 20 con implante de carmustina (Gliadel®), citrato de tamoxifeno (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6- tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán inyectable (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®).

Los agentes anticancerosos de particular interés para las combinaciones con los compuestos de la presente divulgación incluyen:

Inhibidores de quinasa dependientes de ciclina (CDK): (Chen, S. et al., Nat Cell Biol., 12 (11):1108-14 (2010); Zeng, X. et al., Cell Cycle, 10(4):579-83 (2011)) Aloisine A; Alvocidib (también conocido como flavopiridol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la Patente de Estados Unidos No. 5.621.002); Crizotinib (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2- (2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8- [(2R, 3S)-2-(hidroximetil)-1-metil-3-pirrolidinil]-4H-1-benzopiran-4-ona, clorhidrato (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-Metil-5-[[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-4-piridinil]oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1H -benzimidazol-2-amina (RAF265, CAS 927880-90-8); Indisulam (E7070); Roscovitina (CYC202); 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, clorhidrato (PD0332991); Dinaciclib (SCH727965); N-[5-[(5-terc-Butiloxazol-2-il)metil]tio] tiazol-2-il]piperidina-4-carboxamida (BMS 387032, CAS 345627-80-7); ácido 4-[[9-cloro-7- (2,6-difluorofenil)-5H-pirimidol[5,4- d][2]benzazepin-2-il]amino]benzoico (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-N-etil-4-metil-3-piridinemetanamina (AG-024322, CAS 837364-57-5); N-piperidin-4-il)amida del ácido 4-(2,6-diclorobenzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (AT7519, CAS 844442-38-2); 4- [2-metil-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-pirimidinamina (AZD5438, CAS 602306-29-6); Palbociclib (PD-0332991); y (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-ciclopropilsulfonimidoil]-fenil]amino]-5-(trifluorometil)-4-pirimidinil]oxi]-2-butanol (BAY 10000394).

Inhibidores de quinasa de Punto de Comprobación (CHK): Wu, Z. et al., Cell Death Differ., 18(11):1771-9 (2011)) 7-Hidroxistaurosporina (UCN-01); 6-bromo-3-(1-metil-1H-Pirazol-4-il)-5-(3R)-3-piperidinil-pirazolo [1,5 -a] pirimidin-7-amina (SCH900776, CAS 891494-63-6); N-[(S)-piperidin-3-il] amida del ácido 5-(3-fluorofenil)-3-ureidotiofeno-2-carboxílico (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4 - [(3S)-1-azabicyclo [2.2.2] oct-3-il) amino] -3 - (1H-benzimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2 (1H)-ona (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-aminodactinomicina (7-AAD), isogranulatimida, debromohimenialdisina, N-[5-bromo-4-metil-2-[(2S)-2-morfolinilmetoxi]-fenil]-N'-(5-metil-2-pirazinil) urea (LY2603618, CAS 911222-45-2); sulforafano (CAS 4478-93-7, 4-Metilsulfonilbutil isotiocianato); 9,10,11,12-tetrahidro-9,12-epoxi-1H-diindolo [1,2,3 -fg: 3', 2', 1'-kl] Pirrolo [3,4 -j] [1,6] benzodiazocina-1, 3 (2H)-diona (SB-218078, CAS 135897-06-2) y TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL) y CBP501 ((d-Bpa) sws (d-Phe-F5) (d-Cha) rrrqr); y (αR)-α-amino-

N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1H-pirrol-4-il]-2,3-benzodiazepin-8-il]-Ciclohexanoacetamida (PF-0477736).

Inhibidores de la Proteína quinasa B (PKB) o AKT: (Rojanasakul, Y., *Cell Cycle*, 12(2):202-3 (2013); Chen B. et al., *Cell Cycle*, 12(1):112-21 (2013)) 8-[4-(1-Aminociclobutil) fenil]-9-fenil-1,2,4-triazolo [3,4-f] [1,6] naftiridin-3 (2H) -ona (MK-2206, CAS 1032349-93-1); Perifosine (KRX0401); 4-dodecil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-bencenosulfonamida (PHT-427, CAS 1191951-57-1); 4-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(3S)-3-piperidinilmetoxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]-2-metil-3-butan-2-ol (GSK690693, CAS 937174-76-0); 8-(1-hidroxietil)-2-metoxi-3-[(4-metoxifenil) metoxi]-6H-dibenzo [b, d] piran-6-ona (Palomid 529, P529, o SG-00529); Tricirbina (6-Amino-4-metil-8-(β-D-ribofuranosil) 4H, 8H-pirrol [4,3,2-de] pirimido [4,5-c] piridazina); (αS)-α -[[[5-(3-metil-1H-indazol-5-il) -3-piridinil] oxil] metil] -bencenoetanamina (A674563, CAS 552325-73-2); 4-[4-(4-clorofenil) metil] -1-(7H-pirrol [2,3-d] pirimidin-4-il) -4-piperidinamina (CCT128930, CAS 885499-61-6); 4-(4-clorofenil) -4-[4-(1H pirazol-4-il) fenil] piperidina (AT7867, CAS 857531-00-1); y Archexin (RX-0201, CAS 663232-27-7).

Inibidores de C-RAF: (Chang, C. et al., *Cancer Cell*, 19(1):86-100 (2011)) Sorafenib (Nexavar®); 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]benzamida (ZM336372, CAS 208260-29-1); y 3-(1-ciano-1-metiletil)-N-[3-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-6-quinazolinil)amino]-4-metilfenil]benzamida (AZ628, CAS 1007871-84-2).

Inhibidores de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K): (Gonzalez, M. et al., *Cancer Res.*, 71(6): 2360-2370 (2011)) 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941 y descrito en las Publicaciones PCT Nos. WO 09/036082 y WO 09/055730); 2-Metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la Publicación PCT No. WO 06/122806); 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina (también conocido como BKM120 o NVP-BKM120, y descrito en la Publicación PCT No. WO2007/084786); Tozasertib (VX680 o MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidinediona (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(Acetiloxi)-1-[(di-2-propenilamino)metileno]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-octahidro-11-hidroxi-4-(metoximetil)-4a,6a-dimetil-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-c]piran-2,7,10(1H)-triona (PX866, CAS 502632-66-8); 8-Fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona (LY294002, CAS 154447-36-6); 2-Amino-8-etil-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (SAR 245409 o XL 765); 1,3-Dihidro-8-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1-[4-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)fenil]-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, (2Z)-2-butenodioato (1:1) (BGT 226); 5-Fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4(3H)-quinazolinona (CAL101); 2-Amino-N-[3-[N-[3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]sulfamoil]fenil]-2-metilpropanamida (SAR 245408 o XL 147); y 2-amida 1-[(4-cloro-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il]-amida) del ácido (S)-Pirrolidin-1,2-dicarboxílico (BYL719).

Inhibidores de BCL-2: (Béguelin, W. et al., *Cancer Cell*, 23(5):677-92(2013)) 4-[4-[[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[(1R)-3-(4-morfolinil)-1-[(feniltio)metil]propil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida (también conocida como ABT-263 y descrita en la publicación PCT N ° WO 09/155386); Tetrocarcin A; antimicina; Gosipol ((-) BL-193); obatoclax; Etil-2-amino-6-ciclopentil-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromona-3-carboxilato (HA14 - 1); Oblimersen (G3139, Genasense ®); péptido BH3 de Bak; (-)-ácido acético gosipol (AT-101); 4-[4-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[(1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-benzamida (ABT-737, CAS 852808-04-9) y Navitoclax (ABT-263, CAS 923564-51-6).

Inhibidores de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK): (Chang, C. J. et al., *Cancer Cell*, 19(1):86-100 (2011)) XL-518 (también conocido como GDC-0973, Cas No. 1029872-29-4, disponible en ACC Corp.); Selumetinib (5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-benzimidazole-6-carboxamida, también conocido como AZD6244 o ARRY 142886, descritos en la Publicación PCT No. WO2003077914); Benimetinib (2-hidroxietoxi)-amida del ácido (6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazole-5-carboxílico, también conocido como MEK162, CAS 1073666-70-2, descritos en la Publicación PCT No. WO2003077914); 2-[(2-cloro-4-iodofenil)amino]-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (también conocido como CI-1040 o PD184352 y descrito en la Publicación PCT No. WO200035436); N-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropil]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-benzamida (también conocido como PD0325901 y descrito en la Publicación PCT No. WO2002006213); 2,3-Bis[amino[(2-aminofenil)tio]metileno]-butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en la Patente estadounidense No. 2,779,780); N-[3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-ciclopropanosulfonamida (también conocido como RDEA119 o BAY869766 y descrito en la Publicación PCT No. WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(etilamino)-8,9,16-trihidroxi-3,4-dimetil-3,4,9,19-tetrahidro-1H-2-benzoxaciloretadecino-1,7(8H)-diona] (también conocido como E6201 y descrito en la Publicación PCT No. WO2003076424); 2'-Amino-3'-metoxiflavona (también conocido como PD98059 disponible en BIAffin GmbH & Co., KG, Alemania); Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733, CAS 1035555-63-5); Pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); Trametinib dimetil sulfóxido (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-Fluoro-4-iodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (AZD 8330); y 3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-N-(2-hidroxietoxi)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-il)metil]benzamida (CH 4987655 o Ro 4987655).

Inhibidores de aromatasa: (Pathiraja, T. et al., *Sci. Transl. Med.*, 6 (229): 229 ra41 (2014)) Exemestano (Aromasin®);

Letrozol (Femara®); y Anastrozol (Arimidex®).

Inhibidores de la topoisomerasa II: (Bai, J. et al., *Cell Prolif.*, 47 (3): 211-8 (2014)) Etopósido (VP-16 y fosfato de Etopósido, Toposar®, VePesid® y Etopophos®); Tenipósido (VM-26, Vumon®); y Taflupósido.

5 *Inhibidores de SRC:* (Hebbard, L., *Oncogene*, 30 (3): 301-12 (2011)) dasatinib (Sprycel®); Saracatinib (AZD0530, CAS 379231-04-6); Bosutinib (SKI-606, CAS 380843-75-4); 5- [4- [2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-N-(fenilmetil)-2-piridinacetamida (KX2-391, CAS 897016-82-9); y 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina (AZM475271, CAS 476159-98-5).

10 *Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC):* (Yamaguchi, J. et al., *Cancer Sci.*, 101(2):355-62 (2010)) Voninostat (Zolinza®); Romidepsin (Istodax®); Treichostatin A (TSA); Oxamflatina; Vorinostat (Zolinza®, ácido hidroxámico de suberoilanolida); Piroxamida (ácido hidroxámico del siberil-3-aminopiridinamida); Trapoxina A (RF-1023A); Trapoxina B (RF-10238); ciclo[(α S,2S)- α -amino- η -oxo-2-oxiranooctanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-L-prolilo] (Cil-1); ciclo[(α S,2S)- α -amino- η -oxo-2-oxiranooctanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-(2S)-2-piperidincarbonilo] (Cil-2); [L-alanil-D-alanil-(2S)- η -oxo-L- α -aminooxiranooctanoil-D-prolilo] cíclico (HC-toxina); ciclo[(α S,2S)- α -amino- η -oxo-2-oxiranooctanoil-D-fenilalanil-L-leucil-(2S)-2-piperidincarbonilo] (WF-3161); Clamidocina ((S)-(2-metilalanil-L-fenilalanil-D-prolil- η -oxo-L- α -aminooxiranooctanoilo) cíclico; Apicidina (ciclo(8-oxo-L-2-aminodecanoil-1-metoxi-L-triptofil-L-isoleucil-D-2-piperidincarbonilo); Romidepsina (Istodax®, FR-901228); 4-Fenilbutirato; Espirucostatina A; Milproina (ácido valproico); Entinostat (MS-275, N-(2-Aminofenil)-4-[N-(piridin-3-il-metoxicarbonil)-amino-metil]-benzamida); y Depudecina (4,5:8,9-dianhidro-1,2,6,7,11-pentadesoxi- D-*treo*-D-ido-Undeca-1,6-dienitol).

20 *Antibióticos antitumorales:* (Bai, J. et al., *Cell Prolif.*, 47(3):211-8 (2014)) Doxorubicina (Adriamycin® y Rubex®); Bleomicina (Ilenoxane®); Daunorrubicina (clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina, y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidina®); daunorrubicina liposomal (liposomas de citrato de daunorrubicina, DaunoXome®); Mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); Epirubicina (Ellence™); Idarrubicina (Idamycin®, Idamycin PFS®); Mitomicina C (Mutamycin®); Geldanamycin; Herbimicina; Ravidomicina, y Desacetilravidomicina.

25 *Agentes demetilantes:* (Musch, T. et al., *PLoS One*, (5): e10726 (2010)) 5-azacitidina (Vidaza®); y Decitabina (Dacogen®).

Antiestrógenos: (Bhan, A. et al., *J Mol Biol.*, S0022-2836(14)00373-8 (2014)) Tamoxifeno (Novaldex®); Toremifeno (Fareston®); y Fulvestrant (Faslodex®).

30 Algunos pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/u otro(s) agente(s) anticancerosos durante o después de la administración; por lo tanto, los agentes antialérgicos se administran a menudo para minimizar el riesgo de una reacción alérgica. Agentes antialérgicos adecuados incluyen corticosteroides (Knutson, S., et al., *PLoS One*, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), tales como dexametasona (por ejemplo, Decadron®), beclometasona (por ejemplo, Beclovent®), hidrocortisona (también conocida como cortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, y se vende bajo los nombres comerciales de Ala-Cort®, fosfato de hidrocortisona, Solu-Cortef®, hidrocort Acetato® y Lanacort®), prednisolona (vendido bajo los nombres comerciales de Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® y Prelone®), prednisona (vendido bajo los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (conocido también como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona de sodio, vendido bajo los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®); antihistamínicos, tales como difenhidramina (por ejemplo, Benadryl®), hidroxizina, y ciproheptadina, y broncodilatadores, como los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos, albuterol (por ejemplo, Proventil®), y la terbutalina (Brethine®).

Los inmunomoduladores de interés particular para las combinaciones con los compuestos de la presente divulgación incluyen uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune (por ejemplo, uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4) o cualquier combinación de los mismos.

45 En ciertas modalidades, el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora. En una modalidad, el agonista de la molécula coestimuladora se elige a partir de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o una fusión soluble) de ligando OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), el 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o CD83.

50 En ciertas modalidades, el inmunomodulador es un inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune. En una modalidad, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. En una modalidad, el inhibidor de una molécula de punto de comprobación inmune inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4, o cualquier combinación de los mismos. El término "inhibición" o "inhibidor" incluye una reducción en un determinado parámetro, por ejemplo, una actividad, de una molécula dada, por ejemplo, un inhibidor de punto de comprobación inmune. Por ejemplo, la inhibición de una actividad, por ejemplo, una actividad de PD-1 o PD-L1, de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o más se incluye en este término. Por lo tanto, la inhibición no necesita ser del 100%.

Algunos pacientes pueden experimentar náuseas durante y después de la administración del compuesto de la presente invención y / u otro(s) agente(s) anticancerosos; por lo tanto, se utilizan antieméticos en la prevención de náuseas (estómago superior) y vómitos. Antieméticos adecuados incluyen aprepitant (Emend®), ondansetron (Zofran®), granisetron HCl (Kytril®), lorazepam (Ativan®), Dexametasona (Decadron®), proclorperazina (Compazine®), casopitant (Rezonic® y Zunrisa®), y combinaciones de los mismos.

Medicamentos para aliviar el dolor experimentado durante el período de tratamiento se prescribe a menudo para hacer que el paciente se sienta más cómodo. A menudo se utilizan analgésicos comunes disponibles sin receta médica, como Tylenol®. Sin embargo, los fármacos analgésicos opioides tales como hidrocodona/paracetamol o hidrocodona/acetaminofeno (por ejemplo, Vicodin®), morfina, (por ejemplo, Astramorph® o Avinza®), oxicodona (por ejemplo, OxyContin® o Percocet®), clorhidrato de oximorfona (Opana®) y fentanilo (por ejemplo, Duragesic®) también son útiles para el dolor moderado o grave.

En un esfuerzo para proteger las células normales de la toxicidad del tratamiento y para limitar la toxicidad de órganos, se pueden utilizar agentes citoprotectores (tales como neuroprotectores, eliminadores de radicales libres, cardioprotectores, neutralizadores de la extravasación de antraciclinas, nutrientes y similares), como una terapia adjunta. Agentes citoprotectores adecuados incluyen amifostina (Ethylol®), glutamina, dimesna (Tavocept®), mesna (Mesnex®), dexrazoxano (Zinecard® o Totect®), xaliproden (Xapрила®), y leucovorina (también conocida como leucovorina de calcio, el factor citrovorum y ácido folínico).

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o desde bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticancerosos.

Además se describen métodos para el tratamiento de sujetos humanos o animales que sufren de una enfermedad de proliferación celular, como el cáncer. Además se describen métodos para tratar a un sujeto humano o animal en necesidad de dicho tratamiento, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes anticancerosos.

En particular, las composiciones se formularán en conjunto como una combinación terapéutica o se administrarán por separado.

En terapia de combinación para el tratamiento de un tumor maligno, el compuesto de la presente divulgación y otro(s) agente(s) anticancerosos pueden administrarse simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del sujeto.

En una modalidad preferida, el compuesto de la presente divulgación y el(los) otro(s) agente(s) anticancerosos se administra generalmente secuencialmente en cualquier orden por infusión o por vía oral. El régimen de dosificación puede variar dependiendo de la etapa de la enfermedad, la condición física del paciente, perfiles de seguridad de los fármacos individuales, y la tolerancia de los fármacos individuales, así como otros criterios bien conocidos por el médico tratante y profesional(es) médico(s) que administran la combinación. El compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) anticancerosos se pueden administrar en cuestión de minutos el uno del otro, horas, días o incluso semanas de diferencia, dependiendo del ciclo particular que se usa para el tratamiento. Además, el ciclo podría incluir la administración de un fármaco con más frecuencia que el otro durante el ciclo de tratamiento y a diferentes dosis por la administración de la droga.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuesto de la presente invención y un socio de combinación como se divulga en la presente. Los kits representativos incluyen (a) un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un socio de combinación, por ejemplo, como se indicó anteriormente, mediante el cual tal kit puede comprender un inserto de paquete u otro etiquetado incluyendo instrucciones para la administración.

Un compuesto de la presente invención también puede usarse ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente la radiación. Un compuesto de la presente invención puede en particular ser utilizada como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la presente divulgación y un socio de combinación como se divulga en la presente. Los kits representativos incluyen (a) un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un socio de combinación, por ejemplo, como se indicó anteriormente, mediante el cual tal kit puede comprender un inserto de

paquete u otro etiquetado incluyendo instrucciones para la administración.

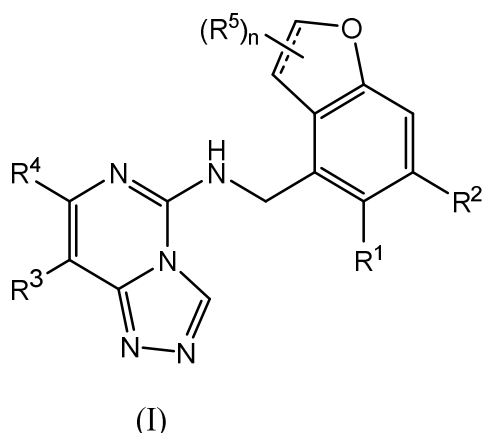
5 En las terapias de combinación del invento, el compuesto de la presente divulgación y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por fabricantes iguales o diferentes. Además, el compuesto de la presente invención y el otro terapéutico (o agente farmacéutico) pueden ser llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej.* durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

10 Los compuestos de la presente divulgación también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un estándar de calidad o control, en pruebas o ensayos que implican EED y/o PRC2. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica la actividad de mieloperoxidasa. Por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación podría ser utilizado como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida a un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estaba realizando apropiadamente y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente divulgación se podrían usar para probar su eficacia. 15 Los compuestos de la presente divulgación también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que involucran EED y/o PRC2.

20 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede ser empacada en una variedad de formas dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Recipientes apropiados son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plásticas y de vidrio), pastillas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de violaciones para prevenir el acceso indiscreto 25 al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 $\equiv$ es un enlace sencillo o un enlace doble;

R^1 y R^2 son independientemente H o halógeno;

R^3 se selecciona independientemente de: halógeno, fenilo, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a , O, y $S(O)_p$; en el que dichos fenilo y heteroarilo son sustituidos por 0-3 R^{3A} ;

10 cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m$ - (alquilo C_1 - C_6 sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxilo C_1 - C_6 , R^{3C} , $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_1 - C_4), y $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$;

15 R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NR^eR^f , alcoxilo C_1 - C_4 , $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2$ (alquilo C_1 - C_4), $-NHC(=O)$ (alquilo C_1 - C_4), y un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a , O, y $S(O)_p$, en el que dicho heterocicloalquilo es sustituido por 0-2 R^c ;

cada R^{3C} se selecciona independientemente de: cicloalquilo C_3 - C_6 , fenilo, y un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^a , O, y $S(O)_p$, en donde cada fracción es sustituida por 0-2 R^c ;

cada R^{3D} se selecciona independientemente de: alquilo C_1 - C_4 y R^{3C} ;

20 R^{3E} y R^{3G} son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C_1 - C_4 ;

cada R^{3F} se selecciona independientemente de: H y alquilo C_1 - C_4 sustituido por 0-1 R^d ;

R^4 se selecciona independientemente de: H, halógeno y alquilo C_1 - C_4 ;

R^5 se selecciona independientemente de OH y alquilo C_1 - C_4 ;

25 cada R^a se selecciona independientemente de: H, $\rightarrow O$, alquilo C_1 - C_4 sustituido por 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ (alquilo C_1 - C_4), $-CO_2$ (alquilo C_1 - C_4), cicloalquilo C_3 - C_6 , y bencilo;

R^b se selecciona independientemente de: halógeno, OH y alcoxilo C_1 - C_4 ;

cada R^c se selecciona independientemente de: $=O$, halógeno, OH, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxilo C_1 - C_4 , y haloalcoxilo C_1 - C_4 ;

R^d se selecciona independientemente de: OH y NR^eR^f ;

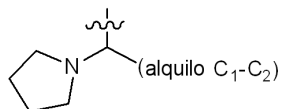
30 R^e y R^f son, en cada caso, independientemente seleccionados de: H y alquilo C_1 - C_4 ;

cada p es independientemente seleccionada de 0, 1 y 2; y

m y n son, en cada caso, independientemente seleccionados de 0 y 1.

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde:

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m$ -(alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, R^{3C} , $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NHR^{3F}$, $-NHS(=O)_2$ (alquilo



C₁-C₄), -O-cicloalquilo C₃-C₆, y

;

R^A se selecciona independientemente de: H, $\rightarrow O$, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^b , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ (alquilo C₁-C₄), $-CO_2$ (alquilo C₁-C₄) y cicloalquilo C₃-C₆;

R^4 es H;

m es independientemente seleccionada de 0 y 1; y

n es 0.

3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

R^1 es independientemente H o F;

R^2 es H; y

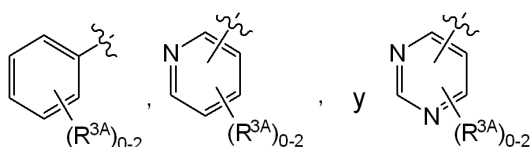
R^3 se selecciona independientemente de: fenilo, y un heteroarilo de 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N y NR^a ; en donde dichos fenilo y heteroarilo son sustituidos por 0-3 R^{3A} .

4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

R^3 se selecciona independientemente de: fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazinilo; en donde cada fracción es sustituida por 0-3 R^{3A} .

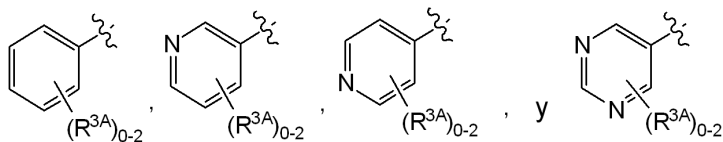
5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

R^3 se selecciona independientemente de:



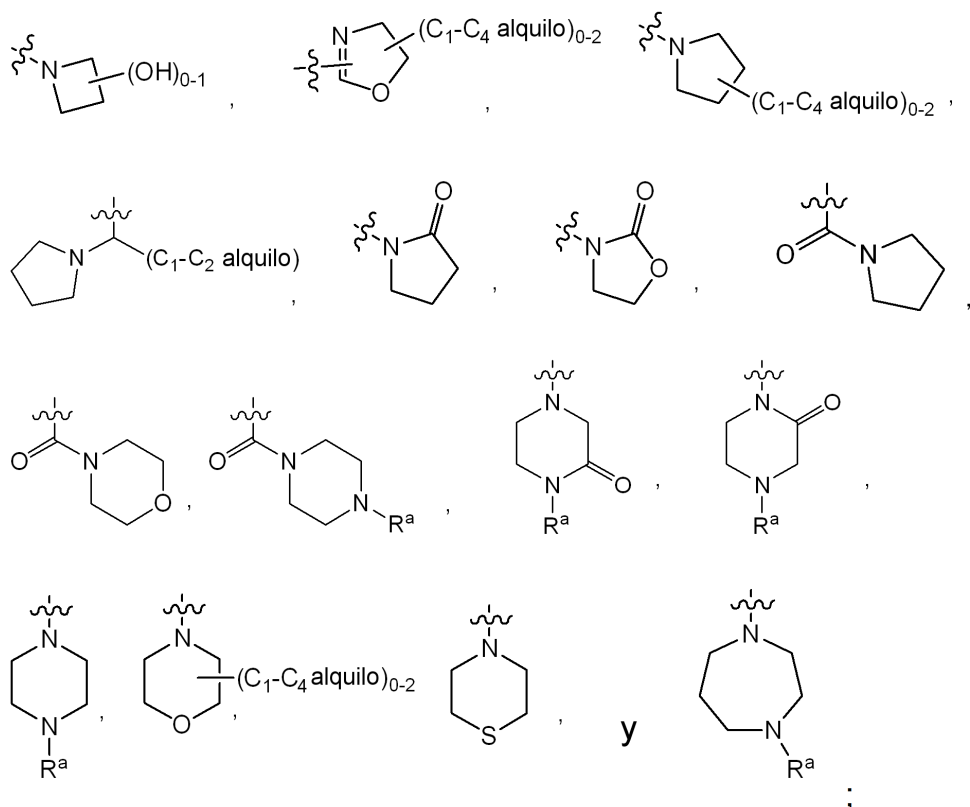
6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

R^3 se selecciona independientemente de:



;

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m$ -(alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{3B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C₁-C₄), $-C(=O)N$ (alquilo C₁-C₄)₂, $-C(=O)N$ (alquilo C₁-C₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, $-CH_2NHC(=O)$ (alquilo C₁-C₄), $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH), $-NHS(=O)_2$ (alquilo C₁-C₄), NH_2 , $-NH$ (alquilo C₁-C₄), $-N$ (alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆,



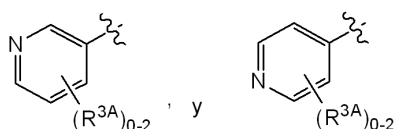
R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$,

alcoxilo C_1-C_4 , $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$,

5 R^{3D} se selecciona independientemente de: alquilo C_1-C_4 y 1H-piperidin-4-ilo; y

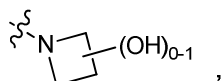
cada R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)H$,
 $-C(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, y $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

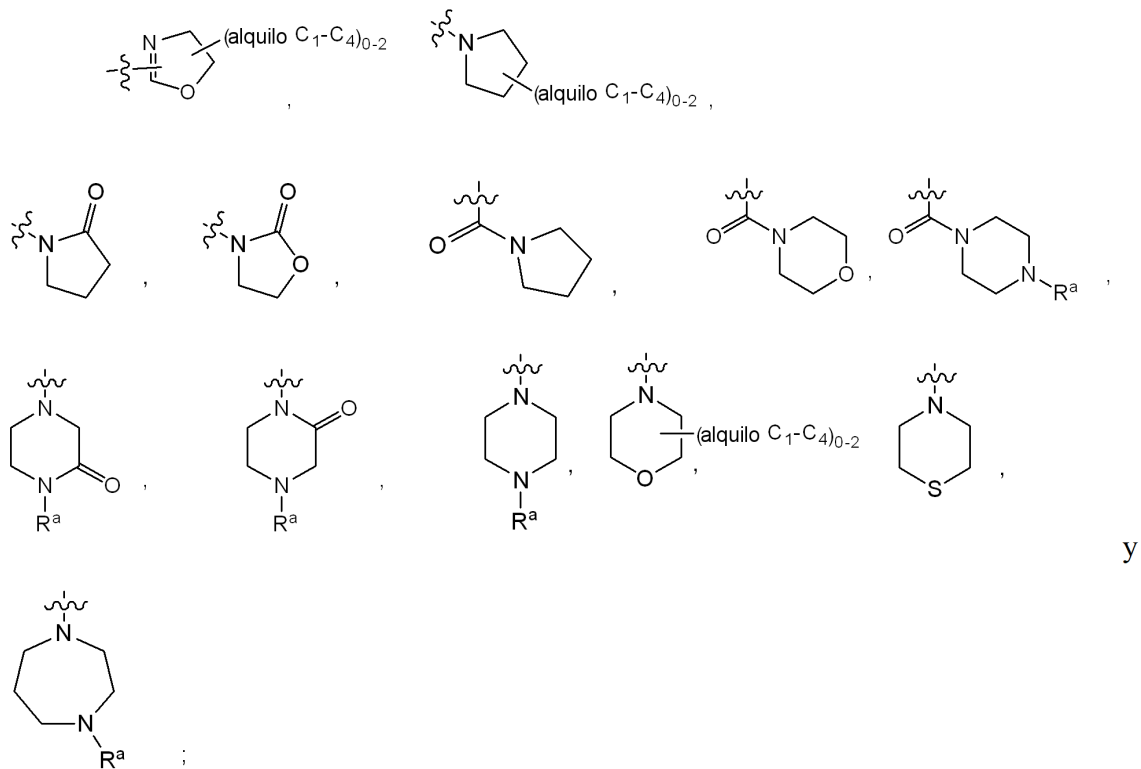
7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:



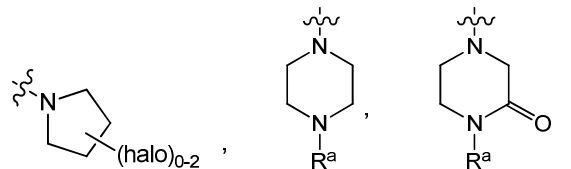
10 R^3 se selecciona independientemente de:

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: halógeno, CN, $-(O)_m(\text{alquilo } C_1-C_4 \text{ sustituido por } 0-1 R^{3B})$, haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(CH_2)_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-CH_2NHC(=O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-S(=O)_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, cicloalquilo C_3-C_6 ,





R^{3B} se selecciona independientemente de: OH, N(alquilo C₁-C₄)₂, alcoxilo C₁-C₄,

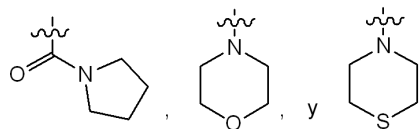


-C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄),

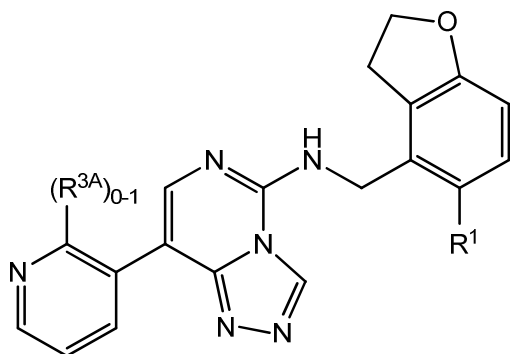
cada R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), y -CO₂(alquilo C₁-C₄).

8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

cada R^{3A} se selecciona independientemente de: F, Cl, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, NH₂, ciclopropilo,



9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho compuesto es de la Fórmula (IA-1):



(IA-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es independientemente H o F; y

R^{3A} se selecciona independientemente de: F, CH₃, -CH₂OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, y -OCH₃.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde

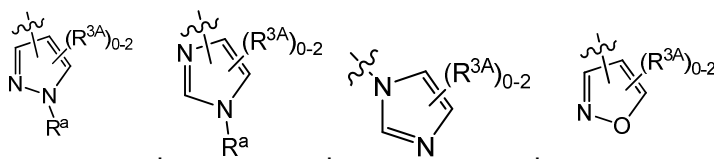
5 R¹ es independientemente H o F;

R² es H;

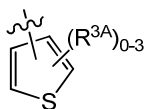
R³ se independientemente un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O, y S(O)_p; en donde dicho heteroarilo es sustituido por 0-3 R^{3A}; y

10 R^a se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, y bencilo.

11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 10, en donde:



R³ se selecciona independientemente de:



12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde:

15 R¹ es F.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

1	8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
2	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

3	8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
4	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
5	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
6	8-(6-ciclopropil-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
7	(3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanol
8	8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
9	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
10	1-óxido de (3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridina
11	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
12	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
13	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
14	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
15	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida
16	N-((2,3-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
17	N-((2,3-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
18	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(4-(metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
19	N-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)metanosulfonamida
20	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(4-(metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
21	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
22	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
23	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

24	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
25	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
26	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
27	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
28	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
29	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(piperidin-4-ilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
30	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
31	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
32	8-(2-clorofenil)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
33	N-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida
34	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etanol
35	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
36	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
37	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
38	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenoxi)etanol
39	N-(2-fluoro-4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)metanosulfonamida
40	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida
41	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil(piperazin-1-il)metanona
42	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida
43	3-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida
44	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
45	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-4-il)-

	[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
46	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(1-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
47	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
48	8-(6-aminopiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
49	4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,2-trimetilbenzamida
50	8-(4-cloropiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
51	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
52	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
53	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-(dimetilamino)etil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
54	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
55	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilbenzamida
56	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
57	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
58	8-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
59	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
60	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
61	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
62	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)picolinonitrilo
63	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-etoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
64	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
65	8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
66	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
67	2-(4-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-

	il)etanol
68	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(morfolino)metanona
69	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
70	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
71	8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
72	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
73	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
74	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
75	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
76	8-(4-aminopiridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
77	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
78	8-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
79	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-metilpicolinamida
80	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
81	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
82	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
83	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(metoximetil)-5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
84	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etanol
85	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
86	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-metoxietil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
87	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]piirmidin-8-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona
88	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-

	amina
89	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
90	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
91	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
92	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
93	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)picolinonitrilo
94	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
95	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilpicolinamida
96	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
97	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo
98	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(3-(metilsulfonil)propoxi)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
99	2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)propan-2-ol
100	8-(6-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
101	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
102	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpicolinamida
103	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
104	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona
105	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metilpiridin-2-il)piperazin-2-ona

106	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(2-(metilsulfonil)etoxi)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazina-1-carbaldehído
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)etanona
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)etil)piperazin-2-ona
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol
111	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
112	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(dimetilamino)-4-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
113	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carbaldehído
114	5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N-etilpicolinamida
115	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
116	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
117	3-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)oxazolidin-2-ona
118	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
119	8-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
120	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-morfolinopiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
121	2-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)benzonitrilo
122	2-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)benzamida
123	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
124	8-(4-cloropiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

125	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona
126	1-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)azetidin-3-ol
127	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
128	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
129	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
130	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-4-metilpiridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
131	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,4-trimetilpicolinamida
132	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
133	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metil)piperazin-2-ona
134	4-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona
135	3-(5-(5-(((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpropanamida
136	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
137	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-(metoximetil)-6-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
138	8-(4-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
139	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
140	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilpicolinamida
141	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
142	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
143	8-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

144	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
145	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
146	8-(2,4-diclorofenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
147	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
148	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
149	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
150	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
151	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
152	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
153	N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
154	8-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-((2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
155	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
156	8-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
157	8-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
158	2-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etanol
159	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-(2-metoxietil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
160	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
161	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

162	8-(3-cloropiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
163	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
164	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
165	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-fluoro-2-metifenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
166	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
167	8-(2,6-dimetilpirimidin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
168	8-(2-(difluorometil)piridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
169	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
170	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
171	N-((5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metil)acetamida
172	8-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
173	8-(6-ciclopropil-4-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
174	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
175	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
176	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metilpirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
177	8-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
178	4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metilbenzonitrilo
179	8-(1-ciclopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
180	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

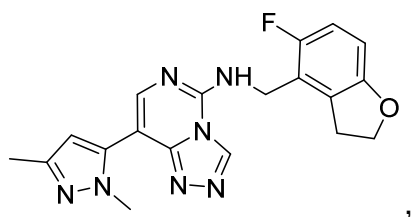
181	8-(2-(difluorometil)-3-metilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
182	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(fluorometil)-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
183	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
184	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
185	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol
188	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
189	2-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)etanol
190	2-(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)etanol
191	8-(4-(difluorometil)pirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
192	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
193	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-(fluorometil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
194	8-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
195	8-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
196	8-(6-etoxi-4-metilpirimidin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
197	8-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

198	8-(2-(difluorometil)-5-metilpiridin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
199	5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-N,N,6-trimetilpicolinamida
200	8-(3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
201	8-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
202	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridazin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
203	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-7-metil-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
204	1-oxido de (3-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-metilpiperidina
205	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
206	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
207	N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
208	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
209	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
210	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-((pirrolidin-1-il)etil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
211	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
212	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
213	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
214	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-metilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
215	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-isopropilsulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
216	(4-(5-(benzofuran-4-ilmetil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

217	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
218	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
219	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((5-fluorobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
220	N-(benzofuran-4-ilmetil)-8-(4-(1-metilpiperazin-4-il)sulfonil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
221	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
222	8-(4,6-dimetilpirimidin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
223	8-(6-((dimetilamino)metil)-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
224	8-(6-etil-4-metilpirimidin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
225	8-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
226	8-(2-etoxi-4-metilpirimidin-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
227	(4-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol
228	8-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
229	8-(6-etil-2-metilpiridin-3-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
230	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(2-metoxi-3-metilpiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
231	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
232	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(5-metilpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
233	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
234	(5-(5-(((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)piridin-2-il)metanol

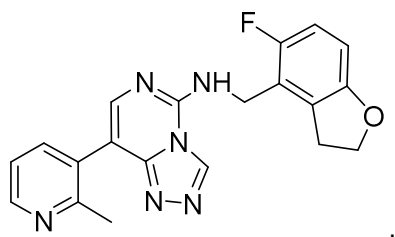
235	8-fluoro-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
236	8-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
237	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
238	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
239	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
240	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina
241	N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-8-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]piimidin-5-amina
242	5-fluoro-4-(((8-(2-metipiidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)amino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol
243	5-fluoro-4-(((8-(2-(hidroxieti)lpiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-il)amino)metil)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol
244	1-oxido de 3-(5-(((5-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-8-il)-2-metilpiridina
245	8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-((5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-5-amina

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



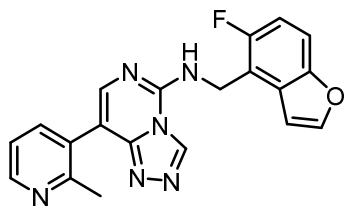
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



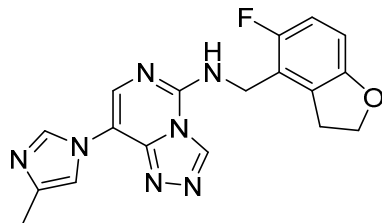
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



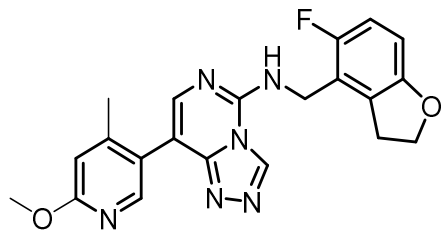
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



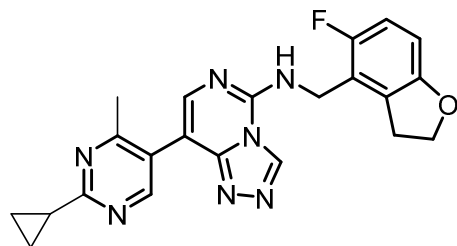
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

15 21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20 que además comprende al menos un agente terapéutico adicional.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, donde dicho agente terapéutico adicional se selecciona de otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos, agentes citoprotectores, y combinaciones de los mismos.

20 23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 19, para uso en terapia.

24. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como se reivindica en la reivindicación 23, en donde dicha terapia es tratar una enfermedad o trastorno mediado por EED y/o PRC2.

25. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como se reivindica en la reivindicación 24, en donde dicha enfermedad o trastorno es seleccionado entre linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres del conducto biliar y vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales, incluyendo neuroblastoma, schwannoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer cervical, cáncer de colon, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cáncer de tiroides, tumores paratiroides, tumores uterinos, y sarcomas de tejidos blandos.
- 5
26. Una combinación de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y al menos un agente terapéutico adicional.
- 10
27. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de los mismos.