

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 309**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2018** **PCT/US2018/025077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2018** **WO18183633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2018** **E 18718334 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3600307**

54 Título: **Composiciones para su uso en procedimientos de inhibición de proteínas quinasas**

30 Prioridad:

29.03.2017 US 201762478277 P

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

22.11.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF HOUSTON SYSTEM (50.0%)
4800 Calhoun Road
Houston, Texas 77004, US y
TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CUNY, GREGORY;
SUEBSUWONG, CHALADA y
DEGTEREV, ALEXEI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 879 309 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

Composiciones para su uso en procedimientos de inhibición de proteínas quinasas

5 **Antecedentes**

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

Esta divulgación se refiere a compuestos que demuestran actividad inhibidora de la proteína quinasa.

Las proteínas quinasas son enzimas importantes en la transducción de señales celulares. En muchas condiciones patológicas se produce una transducción de señales aberrante. Por tanto, los inhibidores de la proteína quinasa se pueden utilizar como agentes terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades.

15 **Sumario**

La presente divulgación se refiere en general a compuestos que demuestran actividad inhibidora de proteína quinasa e inhibición de vías de señalización celular dependientes, tales como señalización celular NOD2. Más específicamente, los compuestos pueden inhibir la quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2) y/o quinasa 2 tipo activina (ALK2). RIPK2 media la señalización proinflamatoria y es una diana terapéutica emergente en enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y esclerosis múltiple. Los inhibidores de RIPK2 podrían proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de estas y otras afecciones. La quinasa 2 tipo activina (ALK2) se ha relacionado con una serie de enfermedades, como la enfermedad ósea (por ejemplo, fibrodiasplasia osificante progresiva, espondilitis anquilosante), enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis y calcificación vascular), algunos cánceres (por ejemplo, gliomas pontinos intrínsecos difusos) y quemaduras. Muchas de estas enfermedades también tienen un componente inflamatorio que podría exacerbar la afección y/o empeorar el resultado clínico. Los compuestos que son inhibidores duales de RIPK2/ALK2 o que inhiben preferentemente RIPK2 o ALK2 podrían proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de estas y otras afecciones.

30

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

35

La Figura 2 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

La Figura 3 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

40

La Figura 4 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

La Figura 5 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

La Figura 6 muestra un esquema para la síntesis de compuestos intermedios ejemplares.

45

La Figura 7 muestra un esquema para la síntesis de compuestos representativos ejemplares de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La Figura 8 muestra un esquema para la síntesis de compuestos representativos ejemplares de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

50

La Figura 9 muestra un esquema para la síntesis de compuestos representativos ejemplares de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La Figura 10 muestra las etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

55

La figura 11 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria

La figura 12 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

60

La figura 13 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

65

La figura 36 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 37 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 38 muestra etapas de la síntesis de compuestos intermedios ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 39 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 40 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 41 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 42 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 43 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 44 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 45 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 46 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 47 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

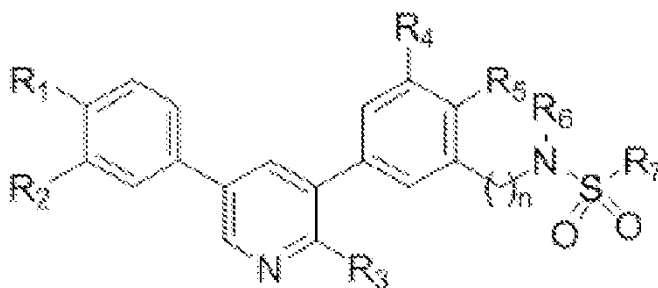
La figura 48 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

La figura 49 muestra etapas en la síntesis de compuestos representativos ejemplares específicos descritos en el Ejemplo 1 de acuerdo con realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

La presente divulgación se refiere a inhibidores de proteína quinasa y usos de los mismos.

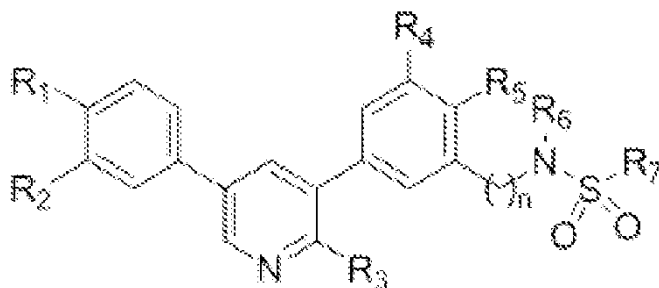
La siguiente figura representa una estructura general de realizaciones preferidas de compuestos que inhiben proteína quinasas, incluyendo RIPK2 y/o ALK2.



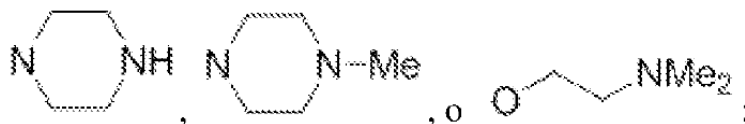
En la estructura anterior, R₁ generalmente puede ser H o una amina. Preferiblemente, cuando no es H, R₁ debe estar unido al anillo de benceno a través de N, O o C. R₂ generalmente puede ser H o puede ser un grupo sulfona que puede (sin estar ligado a la teoría) tener un impacto en selectividad de RIPK2. R₃ puede ser H, Cl, Me, NH₂, NHMe o NMe₂. R₄ y R₅ generalmente pueden ser cualquiera de una amplia variedad de grupos donadores de

electrones y sustractores de electrones adecuados. R_6 puede ser H, metilo o etilo. R_7 puede ser en general cualquiera de varios alquilo, arilo o aralquilo adecuados. En la figura, n es 0 o 1.

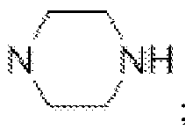
A continuación, se describen realizaciones preferidas adicionales de compuestos que inhiben proteína quinasas, incluyendo RIPK2 y/o ALK2.



en la que R_1 es H,



R_2 es H, SO_2Me , $\text{SO}_2\text{i-Pr}$, SO_2CF_3 , o



R_3 es H, Cl, Me, NH_2 , NHMe , o NMe_2 ;

R_4 es H, F, Cl, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OPh, o OCF_3 ;

R_5 es H, Me, Et, Pr, i-Pr, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OCF_3 , Cl, o F;

R_6 es H, Me, o Et;

R_7 es Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF_3 , CF_2Et , CH_2Ph , o Ph; y

n es 0 o 1.

En la presente divulgación, "Me" puede referirse a metilo, "Et" puede referirse a etilo, "Pr" puede referirse a propilo, "n-Pr" o "nPr" puede referirse a propilo lineal, "i-Pr" puede referirse a isopropilo, "Ph" puede referirse a fenilo y OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OPh y OCF_3 se refieren a éteres. En realizaciones preferidas adicionales, R_5 es Me u otros alquilo y/o R_7 es bencilo u otros aralquilo. Estas realizaciones preferidas han demostrado una actividad inhibidora particular contra RIPK2 y ALK2, respectivamente.

Las figuras 1-9 ilustran un esquema general para la síntesis de compuestos representativos de la presente divulgación. Las figuras 1-6 ilustran esquemas generales para la síntesis escalonada de compuestos intermedios, mientras que las figuras 7-9 ilustran esquemas generales para las etapas en la síntesis de compuestos representativos de la presente divulgación. Las figuras 10-49 representan etapas en la síntesis de compuestos intermedios o compuestos representativos de la presente divulgación. Realizaciones preferidas adicionales de compuestos que inhiben proteínas quinasas, incluyendo RIPK2 y/o ALK2, y que demuestran actividad inhibidora de señalización celular NOD2, incluyen las representadas en figuras 7-9 y en las figuras 39-49. En realizaciones preferidas adicionales, los compuestos que demuestran actividad inhibidora de proteína quinasa o actividad inhibidora de señalización celular NOD2 incluyen CSLP37, CSLP43 o CSLP58.

Los compuestos ejemplares que inhiben proteínas quinasas descritos en la presente memoria pueden presentarse en diferentes formas geométricas y enantioméricas, y tanto las formas puras como las mezclas de estos isómeros separados se incluyen en el alcance de esta invención, así como cualquier derivado de sal o profármaco de los

misimos fisiológicamente funcionales o farmacológicamente aceptables. La producción de estas formas alternativas estaría dentro de las capacidades de una persona experimentada en la técnica.

5 La presente invención también se refiere a procedimientos de prevención o terapia para enfermedades que implican actividad de proteína quinasa, incluida la etapa de administrar un compuesto que inhibe la actividad de proteína quinasa de acuerdo con las realizaciones preferidas divulgadas en la presente memoria.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la proteína quinasa como se definió anteriormente y un excipiente, adyuvante, portador, tampón o estabilizador farmacéuticamente aceptables. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" debe entenderse como una cantidad de un compuesto inhibidor de proteína quinasa ejemplar que es suficiente para mostrar efectos inhibidores sobre la actividad de proteína quinasa. La cantidad, tasa y duración reales de administración dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se esté tratando. La prescripción del tratamiento está dentro de la responsabilidad de los médicos generales y otros médicos. El excipiente, adyuvante, portador, tampón o estabilizador farmacéuticamente aceptables no deben ser tóxicos y no deben interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del portador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral o por inyección, tal como inyección cutánea, subcutánea o intravenosa, o por inhalador de polvo seco.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un portador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un portador líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se pueden incluir solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un portador sólido como gelatina. Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el ingrediente activo estará en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que esté libre de pirógenos y tenga un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Las personas de experiencia relevante en la técnica son capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como solución de cloruro de sodio, solución de Ringer o solución de lactato de Ringer. Se pueden incluir conservantes, estabilizadores, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos según se requiera.

En otro aspecto, se proporciona el uso en la fabricación de un medicamento de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto inhibidor de proteína quinasa como se definió anteriormente para la administración a un sujeto.

35 El término "sal farmacológicamente aceptable" utilizado en toda la memoria descriptiva debe entenderse como cualquier sal derivada de ácido o base formada a partir de ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, isotónico y similares, y carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio, amoniaco, trietilamina, trietanolamina y similares.

40 El término "profármaco" significa una sustancia farmacológica que se administra en una forma inactiva, o significativamente menos activa. Una vez administrado, el profármaco se metaboliza in vivo en un metabolito activo.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, la concentración y composición particulares que se administran, y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una cantidad eficaz exacta. Sin embargo, una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar una cantidad eficaz apropiada en cualquier caso individual utilizando experimentación de rutina. Además, la cantidad eficaz es la concentración que se encuentra dentro de un intervalo suficiente para permitir la aplicación fácil de la formulación para administrar una cantidad del fármaco que esté dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz.

Otros aspectos de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción proporcionada a modo de ejemplo únicamente y con referencia a los esquemas sintéticos adjuntos.

55 **Ejemplo 1. síntesis**

60 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo con agitación magnética y en material de vidrio secado al horno con tabiques de goma bajo argón, a menos que se indique lo contrario. Todos los productos químicos y disolventes de grado reactivo disponibles comercialmente se utilizaron directamente sin purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. Las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) en placas de gel de sílice Baker-flex® (IB2-F) usando agentes de detección o visualización de luz UV (254 y 365 nm) (tinción con ninhidrina o ácido fosfomolibdico). La cromatografía ultrarrápida se realizó en gel de sílice (malla 230-400) usando Teledyne Isco CombiFlash® Rf. Los espectros de RMN se registraron a temperatura ambiente usando un JEOL ECA (¹H RMN a 400, 500 o 600 MHz y ¹³C RMN a 100, 125 o 150 MHz) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) con referencia a señales de disolvente [¹H-RMN: CDCl₃ (7,26 ppm), CD₃OD (3,30 ppm), DMSO-*d*₆ (2,49

- ppm); ^{13}C -RMN: CDCl_3 (77,0 ppm), CD_3OD (49,0 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (39,5 ppm)]. Los patrones de señal se reportan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quin (quinteto), sex (sexteto), sep (septeto), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), td (triplete de dobletes) y tt (triplete de tripletes). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los patrones de acoplamiento C-F marcados en ^{13}C -RMN indican patrones visibles en los espectros. El espectro de masas de alta resolución (HRMS) se llevó a cabo utilizando AccuTOF por el Departamento de Química de la Universidad de Texas en Austin. Los espectros se midieron usando TOF-MS con una fuente de ionización ESI y se reportaron como m/z (intensidad relativa) para el ion molecular [M]. Todos los compuestos de prueba reportados tenían una pureza $\geq 95\%$ determinada por análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando un instrumento Waters 1525 equipado con una bomba cuaternaria y una columna Proteo-C12 (250 mm x 1 mm, 4 μm). La absorción de UV se monitorizó a $\lambda = 220\text{ nm}$. El gradiente de HPLC pasó de 0 % (procedimiento A) o 2 % (procedimiento B) de MeCN en H_2O a MeCN al 90 % en H_2O (ambos disolventes contienen 0,1 % de ácido trifluoroacético) con un tiempo de ejecución total de 30 minutos y un caudal de 0,5 ml/min.
- Los compuestos en los párrafos siguientes se denominan por número de compuesto. Las etapas de la síntesis de cada compuesto, designadas por el número de compuesto, se ilustran en las figuras 10-49. Por ejemplo, las etapas de la síntesis de 1-bromo-3-etoxi-5-nitrobenceno (2aa), así como los compuestos 2ab, 2b, 2ca, 2cb y 2cc, se representan en la figura 10.
- Procedimiento general para la preparación de bromo-alcoxi-5-nitrobencenos; 1-bromo-3-etoxi-5-nitrobenceno (2aa), procedimiento A.
- A una solución de 3-bromo-5-nitrofenol (1a) (100,0 mg, 0,46 mmol) y K_2CO_3 (126,7 mg, 0,92 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió yodoetano (0,07 ml, 0,92 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de inactivarse con H_2O (5 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5:97,5 a 10:90) para producir 2aa (111 mg, 98 %) en forma de un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,92 (1 H, s), 7,64 (1 H, s), 7,33 (1 H, s), 4,09 (1 H, q, $J = 7,4\text{ Hz}$), 1,44 (1 H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 159,9, 149,4, 124,2, 122,9, 118,6, 108,1, 64,7, 14,4.
- 1-bromo-3-isopropoxi-5-nitrobenceno (2ab)
- Procedimiento A; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5:97,5 a 5:95) para dar 2ab (98 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,90 (1 H, t, $J = 1,4\text{ Hz}$), 7,63 (1 H, t, $J = 2,3\text{ Hz}$), 7,32 (1 H, t, $J = 1,4\text{ Hz}$), 4,61 (1 H, sep, $J = 6,0\text{ Hz}$), 1,36 (6 H, d, $J = 6,0\text{ Hz}$); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 158,9, 149,4, 125,2, 122,9, 118,4, 109,1, 71,4, 21,6.
- 5-bromo-1-cloro-2-metoxi-3-nitrobenceno (2b)
- Procedimiento A; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5:97,5 a 5:95) para dar 2b (89 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 7,85 (1 H, d, $J = 2,8\text{ Hz}$), 7,77 (1 H, d, $J = 2,8\text{ Hz}$), 4,02 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 149,1, 145,5, 137,1, 131,7, 126,4, 116,1, 62,6.
- 5-bromo-1,2-dimetoxi-3-nitrobenceno (2ca)
- Procedimiento A; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 2ca (98 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,46 (1 H, d, $J = 2,3\text{ Hz}$), 7,20 (1 H, d, $J = 2,3\text{ Hz}$), 3,95 (3 H, s), 3,92 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 154,7, 145,1, 142,1, 119,2, 118,6, 115,7, 62,0, 56,7.
- 5-Bromo-1,2-dietoxi-3-nitrobenceno (2cb)
- Procedimiento A; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95) para dar 2cb (57 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 7,42 (1 H, d, $J = 2,1\text{ Hz}$), 7,16 (1 H, d, $J = 2,1\text{ Hz}$), 4,19 (2 H, q, $J = 7,6\text{ Hz}$), 4,08 (2 H, q, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,48 (3 H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,38 (3 H, t, $J = 6,9\text{ Hz}$); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 154,2, 145,4, 141,5, 119,9, 118,4, 115,3, 70,6, 65,4, 15,3, 14,6.
- 7-bromo-5-nitro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (2cc)
- A una solución de 5-bromo-3-nitrobenceno-1,2-diol (1c) (60,0 mg, 0,26 mmol) y K_2CO_3 (106,1 mg, 0,77 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,03 ml, 0,31 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 1 hora. Después de inactivarse con H_2O (5 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para producir 2 cc (38,6 mg, 58 %) en forma de un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,61 (1 H, d, $J = 2,3$

Hz), 7,24 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,40-4,38 (2 H, m), 4,36-4,34 (2 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 145,6, 139,2, 138,2, 124,8, 120,4, 111,5, 64,7, 63,9.

5-Bromo-1-etoxi-2-metoxi-3-nitrobenzoceno (2d)

A una solución de 4-bromo-2-etoxi-1-metoxibenzoceno (1d) (100,0 mg, 0,43 mmol) en éter dietílico (4,0 ml) se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (0,15 ml, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de inactivarse con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95) para producir 2d (104,5 mg, 87 %) en forma de un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,55 (1 H, s), 7,09 (1 H, s), 4,16 (1 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,92 (3 H, s), 1,50 (1 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 152,2, 148,2, 141,4, 117,1, 109,0, 107,4, 65,3, 56,4, 14,4.

Procedimiento general para la preparación de bromo-5-alcóxianilinas; 3-bromo-5-etoxianilina (3aa), procedimiento B.

A una solución de 2aa (96,9 mg, 0,39 mmol) y NH_4Cl (109,5 mg, 2,05 mmol) en una mezcla de EtOH/ H_2O (5:1, 5 ml) se añadió polvo de hierro (Fe) (110 mg) y se agitó vigorosamente a 85°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se eliminó el sólido mediante filtración a través de una almohadilla de Celita y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 10:90) para producir 3aa (80,4 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,45 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 6,12, 6,11 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 3,94 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,70 (2 H, br), 1,37 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,5, 148,5, 123,2, 110,7, 107,8, 100,2, 63,5, 14,7.

3-bromo-5-isopropoxianilina (3ab)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 3ab (90 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,45 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,41 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,12 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 4,45 (1 H, sep, $J = 6,3$ Hz), 3,69 (2 H, br), 1,30 (6 H, d, $J = 6,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 159,5, 148,5, 123,2, 110,6, 109,0, 101,6, 70,0, 22,0, 21,9.

5-bromo-3-cloro-2-metoxianilina (3b)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2:98) para dar 3b (92 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,86 (1 H, s), 6,75 (1 H, s), 3,99 (2 H, br), 3,81 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 142,3, 142,1, 128,4, 121,4, 116,9, 116,8, 59,6.

5-bromo-2,3-dimetoxianilina (3ca)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 3ca (95 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,52 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,88 (2 H, br), 3,81 (3 H, s), 3,78 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 153,3, 141,6, 134,6, 116,6, 111,4, 105,6, 59,8, 55,8.

5-bromo-2,3-dietoxianilina (3cb)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 3cb (96 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,51 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,43 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,05-3,98 (4 H, m), 3,87 (2 H, br), 1,41 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,35 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 152,7, 141,9, 133,9, 116,2, 111,2, 106,6, 68,0, 64,2, 15,7, 14,8.

7-Bromo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-amina (3 cc)

Procedimiento B; purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 3 cc (93 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,46 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,44 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,27-4,25 (2 H, m), 4,24-4,22 (2 H, m), 3,79 (2 H, br); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 144,2, 137,2, 130,4, 112,8, 110,5, 110,0, 64,4, 64,2.

5-bromo-3-etoxi-2-metoxianilina (3d)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 3d (94 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,90 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 3,95 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,76 (5 H, s), 1,38 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 149,8, 141,3, 138,1, 117,7, 100,5, 98,4, 65,3, 55,8, 14,7.

5-bromo-3-cloro-2-metilnilina (3s)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95) para dar 3s (98 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,94 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,70 (1 H, s), 3,76 (2 H, br), 2,14 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 146,7, 135,4, 121,5, 119,3, 119,0, 115,9, 12,4.

5-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (3t)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95) para dar 3t (88 %) como un aceite marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,63 (1 H, dd, $J = 8,9, 1,4$ Hz), 6,59 (1 H, s), 1,99 (3 H, d, $J = 1,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 162,5, 160,1, 147,2 (d, $J_{\text{CF}} = 7,8$ Hz), 119,0 (d, $J_{\text{CF}} = 13,7$ Hz), 113,1, 108,4 (d, $J_{\text{CF}} = 27,4$ Hz), 108,1, 8,2 (d, $J_{\text{CF}} = 5,9$ Hz).

5-bromo-2,3-dimetilanilina (3u)

Procedimiento B; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 3u (93 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 6,77 (1 H, s), 6,70 (1 H, s), 3,62 (2 H, br), 2,24 (3 H, s), 2,01 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 145,7, 138,9, 122,9, 119,5, 119,0, 115,4, 20,2, 13,4.

Procedimiento general para la preparación de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina; 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (3e); Procedimiento C.

A una solución de 2-amino-4-bromofenol (4e) (200,0 mg, 1,06 mmol) y K_2CO_3 (735,3 mg, 5,32 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,14 ml, 1,60 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 125 ° C durante 15 horas. Después de inactivarse con H_2O (5 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para producir 3e (44,0 mg, 19 %) en forma de un aceite marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,74-6,69 (2 H, m), 6,64 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,22-4,20 (2 H, m), 3,89 (2 H, br), 3,04-3,38 (2 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 142,9, 135,0, 121,0, 118,0, 117,6, 113,1, 64,9, 40,5.

6-Bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (3f)

Procedimiento C; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 3f (24 %) como un aceite marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 6,61 (1 H, dd, $J = 10,0, 2,1$ Hz), 6,50 (1 H, t, $J = 2,1$ Hz), 4,27 (2 H, t, $J = 4,1$ Hz), 3,97 (1 H, br), 3,44 (2 H, t, $J = 4,1$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 151,6 (d, $J_{\text{CF}} = 246,9$ Hz), 136,4 (d, $J_{\text{CF}} = 4,4$ Hz), 131,2 (d, $J_{\text{CF}} = 13,3$ Hz), 113,1 (d, $J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz), 111,7 (d, $J_{\text{CF}} = 11,8$ Hz), 108,9 (d, $J_{\text{CF}} = 22,2$ Hz), 65,1, 40,4.

2-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)isoindolina-1,3-diona (7)

A una solución de 5-bromo-3-metoxi-2-metilanilina (3 h) (102,0 mg, 0,47 mmol) en ácido acético (5 ml) se le añadió anhídrido ftálico (69,9 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de inactivarse con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 7, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron dando el producto 7 (155,3 mg, 95 %) como un sólido marrón claro; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,97-7,93 (2 H, m), 7,82-7,78 (2 H, m), 7,24 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,74 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 3,78 (3 H, s), 2,16 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 166,9, 158,0, 134,5, 131,7, 128,6, 126,1, 123,9, 119,5, 114,1, 55,6, 17,7.

2-(5-Bromo-3-hidroxi-2-metilfenil)isoindolina-1,3-diona (8)

A una solución de 7 (117,5 mg, 0,34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (12 ml) se le añadió BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (1,29 ml, 1,29 mmol) gota a gota bajo argón a 0 ° C. La temperatura se aumentó lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 16 horas. Después de inactivarse con agua helada, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para producir 8 (96,1 mg, 85 %) en forma de un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 7,96-7,93 (2 H, m), 7,89-7,86 (2 H, m), 7,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,70 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,09 (3 H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 168,5, 157,6, 135,9, 133,6, 133,2, 128,1, 126,4, 121,5, 116,9, 17,7.

2-(5-Bromo-3-etoxi-2-metilfenil)isoindolina-1,3-diona (9)

Procedimiento A; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85) para dar 9 (91 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,97-7,93 (2 H, m), 7,82-7,78 (2 H, m), 7,24 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,72 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 3,99 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 2,16 (3 H, s), 1,39 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 166,9, 157,4, 134,5, 131,7, 131,6, 128,4, 126,1, 123,9, 120,0, 114,6, 64,0, 17,7, 14,6.

5-bromo-3-etoxi-2-metilanilina (3i)

A una solución de 9 (39,0 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2,0 ml) y H₂O (0,7 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para producir 3i (23,3 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 6,58 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,19 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 3,94 (2 H, q, *J* = 6,9 Hz), 3,70 (2 H, br), 2,19 (3 H, s), 1,37 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 157,8, 146,1, 125,7, 114,4, 108,7, 101,0, 63,5, 16,0, 14,8.

Procedimiento general para la preparación de N-(bromofenil)alquilsulfonamidas; N-(3-bromo-5-etoxifenil)propano-2-sulfonamida (6aa), Procedimiento D.

A una solución de 3aa (62 mg, 0,29 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) se le añadió piridina (0,05 ml, 0,58 mmol) y cloruro de 2-propanosulfonilo (0,07 ml, 0,58 mmol) bajo argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de inactivarse con HCl_(ac.) 1 N (0,5 ml) y agua, se añadieron CH₂Cl₂ y las capas se separaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 6aa (54,5 mg, 58 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,21 (1 H, br), 6,95 (1 H, s), 6,79 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 3,98 (2 H, q, *J* = 7,4 Hz), 3,35 (1 H, sep, *J* = 7,4 Hz), 1,40-1,37 (9 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,4, 139,3, 123,3, 114,4, 113,7, 104,9, 64,0, 52,7, 16,4, 14,6.

Procedimiento general para la preparación de N-(bromofenil)alquilsulfonamidas; N-(3-Bromo-5-isopropoxifenil)propano-2-sulfonamida (6ab), Procedimiento E.

A una solución de 3ab (108,5 mg, 0,47 mmol) en piridina (2,5 ml) se le añadió cloruro de 2-propanosulfonilo (0,08 ml, 0,71 mmol) bajo argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de inactivarse con HCl_(ac.) 1 N (1 ml) y agua, se añadieron EtOAc y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6ab (73,1 mg, 46 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,31 (1 H, s), 6,94 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,78 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,75 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 4,49 (1 H, sep, *J* = 5,7 Hz), 3,35 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,39 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,31 (6 H, d, *J* = 5,7 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 159,4, 139,4, 123,3, 114,9, 114,3, 105,9, 70,5, 52,7, 21,8, 16,4.

N-(5-Bromo-3-cloro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (6b)

Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6b (58 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,61 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,25 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,10 (1 H, br), 3,90 (3 H, s), 3,14-3,11 (2 H, m), 1,88-1,83 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 144,1, 133,2, 128,4, 127,8, 119,4, 117,4, 61,2, 53,9, 17,2, 12,8.

N-(5-Bromo-2,3-dimetoxifenil)propano-1-sulfonamida (6ca)

Procedimiento E; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6ca (85 %) como un sólido amarillo ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,33 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,01 (1 H, br), 6,80 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,10-3,06 (2 H, m), 1,86-1,80 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 152,8, 136,6, 131,9, 116,8, 113,3, 111,3, 60,9, 56,0, 53,3, 17,1, 12,7.

Procedimiento general para la preparación de N-(bromofenil)alquilsulfonamidas; N-(5-Bromo-2,3-dietoxifenil)propano-1-sulfonamida (6cb), Procedimiento F.

A una solución de 3cb (48,0 mg, 0,18 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina (1 ml) se añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (0,03 ml, 0,28 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a 50 ° C durante 6 horas. Después de inactivarse con HCl_(ac.) 1 N (1 ml) y agua, se añadieron EtOAc y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6cb (41,2 mg, 61 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,31 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 6,96 (1 H, br), 6,78 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 4,13 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 4,04 (2 H, q, *J* = 6,9 Hz), 3,10-3,06 (2 H, m), 1,88-1,78 (2 H, m), 1,45 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,36 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 152,1, 135,5, 132,2, 116,7, 112,9, 112,1, 69,2, 64,6, 53,4, 17,2, 15,6, 14,7, 12,8.

N-(7-Bromo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)propano-1-sulfonamida (6 cc)

Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 6 cc (80 %) en forma de un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,25 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,82 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 6,67 (1 H br), 4,31-4,29 (2 H, m), 4,28-4,26 (2 H, m), 3,10-3,06 (2 H, m), 1,88-1,79 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, *J* = 7,8 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 144,2, 132,3, 127,3, 116,0, 114,3, 113,2, 64,6, 64,2, 53,4, 17,2, 12,8.

N-(5-Bromo-3-etoxi-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (6d)

Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85) para dar 6d (87 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,22 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 6,51 (1 H, s), 4,04 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,01-2,97 (2 H, m), 1,88-1,78 (2 H, m), 1,44 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz), 0,99 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 149,3, 146,8, 127,7, 115,8, 107,6, 105,9, 64,8, 56,1, 53,6, 17,1, 14,6, 12,9.

6-Bromo-4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (6e)

A una solución de 3e (44,0 mg, 0,22 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (0,04 ml, 0,33 mmol) bajo argón y la mezcla se agitó a 50 ° C durante 2,5 horas. Después de inactivarse con HCl_(ac.) 1 N (1,0 ml) y agua, se añadieron EtOAc y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 6e (49,6 mg, 70 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,76 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,13 (1 H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 6,79 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,26 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,85 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,09-3,06 (2 H, m), 1,92-1,85 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 145,0, 128,1, 125,6, 124,3, 119,2, 113,0, 64,7, 54,0, 44,0, 17,0, 12,9.

6-bromo-8-fluoro-4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (6f)

A una solución de 3f (55,1 mg, 0,24 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) se le añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (0,04 ml, 0,36 mmol) y trimetilamina (0,05 ml, 0,35 mmol) bajo argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de inactivarse con agua, se añadió CH₂Cl₂ y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6f (46,0 mg, 50 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,58 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 7,04 (1 H, dd, *J* = 9,6, 2,3 Hz), 4,33 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,89 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,12-3,08 (2 H, m), 1,94-1,84 (2 H, m), 1,07 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 151,7 (d, *J*_{CF} = 249,4 Hz), 134,2 (d, *J*_{CF} = 12,7 Hz), 127,2 (d, *J*_{CF} = 3,9 Hz), 119,5 (d, *J*_{CF} = 3,9 Hz), 115,3 (d, *J*_{CF} = 21,5 Hz), 111,5 (d, *J*_{CF} = 10,8 Hz), 65,0, 54,2, 44,0, 17,0, 12,9.

N-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (6ha)

Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 6ha (78 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,05 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,97 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,71 (1 H, br), 3,76 (3 H, s), 3,09-3,05 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,86-1,81 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,8 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 158,2, 136,2, 125,9, 121,6, 115,2, 107,9, 55,6, 53,8, 17,2, 17,1, 12,8.

N-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida (6hb)

Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 6hb (85 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,04 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,02 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,50 (1 H, br), 3,78 (3 H, s), 3,02 (3 H, s), 2,34 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 158,3, 135,9, 126,0, 122,2, 115,9, 108,6, 55,6, 39,9, 17,2.

N-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)propano-2-sulfonamida (6hc)

Procedimiento D; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 6hc (46 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,12 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,94 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,56 (1 H, br), 3,76 (3 H, s), 3,34 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 2,34 (3 H, s), 1,38 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 158,2, 136,7, 125,9, 120,6, 114,7, 106,9, 55,5, 53,1, 17,0, 16,5.

N-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (6hd)

Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 6hd (57 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,39-7,31 (3 H, m), 7,20 (2 H, dd, *J* = 8,0,

1,8 Hz), 7,12 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,20 (1 H, s), 4,38 (2 H, s), 3,77 (3 H, s), 2,10 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 158,4, 136,6, 130,6, 129,1, 128,9, 128,1, 125,9, 119,7, 114,6, 105,4, 57,6, 55,6, 16,5.

N-(5-Bromo-3-etoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (6i)

Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 6i (90 %) como un aceite amarillo ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,37-7,31 (3 H, m), 7,20 (2 H, d, $J = 7,8$, 1,4 Hz), 7,12 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,96 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,22 (1 H, br), 4,38 (2 H, s), 3,98 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 2,00 (3 H, s), 1,41 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 157,8, 136,5, 130,6, 129,0, 128,9, 128,2, 125,9, 119,6, 115,2, 105,9, 63,9, 57,6, 16,5, 14,6.

Procedimiento general para la preparación de N-(bromofenil)alquilsulfonamidas; N-(4-bromo-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (6k), Procedimiento G.

A una solución de 3k (300 mg, 1,48 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) se le añadió piridina (0,24 ml, 2,97 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (0,18 ml, 1,63 mmol) bajo argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de inactivarse con $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 1 N (1,0 ml), se añadieron agua y CH_2Cl_2 , se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6k (490,1 mg, 99 %) en forma de un aceite amarillo claro; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,41 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (1 H, dd, $J = 8,3$, 2,3 Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,74 (1 H, br), 3,88 (3 H, s), 3,02-2,98 (2 H, m), 1,83-1,79 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 149,5, 125,5, 124,2, 121,0, 117,5, 114,3, 56,1, 53,1, 17,1, 12,8.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)metanosulfonamida (61a)

Procedimiento G; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 61a (82 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,96-6,95 (2 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,75-6,74 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,05 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 161,1, 137,8, 123,5, 115,1, 113,8, 105,0, 55,7, 39,5.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)etanosulfonamida (61b)

Procedimiento G; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 61b (88 %) como un aceite amarillo ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,34 (1 H, br), 6,96 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,82 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,75 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 3,78 (3 H, s), 3,18 (2 H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 161,0, 139,0, 123,4, 114,7, 113,5, 104,5, 55,6, 46,0, 8,1.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (61c)

Procedimiento G; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 61c (86 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,34 (1 H, br), 6,96 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,82 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,75 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,78 (3 H, s), 3,13-3,09 (2 H, m), 1,90-1,79 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 161,0, 139,0, 123,4, 114,6, 113,4, 104,5, 55,6, 53,3, 17,1, 12,8.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (61d)

Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 61d (30 %) como un aceite amarillo ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 7,12 (1 H, br), 6,96 (1 H, t, $J = 2,1$ Hz), 6,81 (1 H, t, $J = 2,1$ Hz), 6,76 (1 H, t, $J = 2,1$ Hz), 3,78 (3 H, s), 3,35 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,40 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 161,0, 139,4, 123,4, 114,6, 113,3, 104,5, 55,6, 52,8, 16,4.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)ciclopropanosulfonamida (61e)

Procedimiento G; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 61e (84 %) como un sólido marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 7,21 (1 H, br), 7,00 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 6,78 (1 H, t, $J = 2,1$ Hz), 3,78 (3 H, s), 2,54 (1 H, tt, $J = 8,2$, 4,8 Hz), 1,21-1,85 (2 H, m), 1,02-0,98 (2 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 160,9, 139,0, 123,1, 116,0, 113,8, 105,7, 55,6, 29,9, 5,7.

N-(3-bromo-5-metoxifenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (61f)

Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 61f (54 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,43 (1 H, br), 6,95 (1 H, s), 6,82-6,81 (1 H, m), 6,74 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,77 (3 H, s), 3,02 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,29 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,07 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 161,0, 139,1, 123,4, 114,7, 113,4, 104,4, 59,2, 55,6, 24,7, 22,4.

N-(3-Bromo-5-metoxifenil)bencenosulfonamida (61 g)

- Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 61 g (79 %) como un sólido marrón claro; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,83 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,57 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (2 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,14 (1 H, br), 6,81 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 6,64 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 3,71 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 160,7, 138,5, 138,5, 133,4, 129,2, 127,2, 123,0, 115,9, 113,9, 105,5, 55,6.
- 5 N-(3-Bromo-5-metoxifenil)-1-fenilmetanosulfonamida (61h)
- Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 61h (85 %) como un sólido marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,35-7,31 (3 H, m), 7,24-7,22 (2 H, m), 6,93 (1 H, br), 6,83-6,82 (2 H, m), 6,63 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 4,32 (2 H, s), 3,76 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 161,0, 139,1, 130,8, 129,1, 128,9, 128,0, 123,4, 114,4, 113,4, 104,1, 57,7, 55,6.
- 10 N-(5-Bromo-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (6ma)
- Procedimiento D; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 30:70) para dar 6ma (85 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,65 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 6,86 (1 H, br), 6,76 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,86 (3 H, s), 3,05-3,02 (2 H, m), 1,83-1,79 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 147,7, 127,6, 127,3, 122,0, 113,3, 112,0, 56,0, 53,2, 17,1, 12,7.
- 15 20 N-(5-Bromo-2-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (6mb)
- Procedimiento E; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 15:85) para dar 6 mb (28 %) en forma de un sólido marrón; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,70 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 6,78 (1 H, br), 6,75 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,87 (3 H, s), 3,26 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,37 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 147,4, 128,0, 127,0, 121,7, 113,5, 112,0, 56,0, 52,6, 16,4.
- 25 N-(5-Bromo-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (6n)
- Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6n (96 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,64 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,07 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,42 (1 H, br), 3,13-3,10 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,90-1,82 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 136,3, 132,3, 128,2, 127,7, 123,8, 120,3, 54,0, 17,6, 17,2, 12,9.
- 30 35 N-(5-Bromo-2-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (6o)
- Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6o (57 %) como un aceite transparente; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,39-7,38 (2 H, m), 6,77-6,75 (1 H, m), 5,06 (1 H, br), 4,22 (2 H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,83 (3 H, s), 2,84-2,81 (2 H, m), 1,72-1,65 (2 H, m), 0,92 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 156,4, 132,1, 132,0, 127,4, 112,7, 112,0, 55,6, 54,8, 43,0, 17,2, 12,8.
- 40 N-(5-Bromo-3-fluoro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (6p)
- Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6p (76 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,49 (1 H, s), 7,04-7,00 (2 H, m), 3,99 (3 H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,12-3,08 (2 H, m), 1,89-1,80 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 154,6 (d, $J_{\text{CF}} = 251,4$ Hz), 135,7 (d, $J_{\text{CF}} = 12,7$ Hz), 132,1 (d, $J_{\text{CF}} = 5,9$ Hz), 116,7 (d, $J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz), 115,7 (d, $J_{\text{CF}} = 22,5$ Hz), 115,4 (d, $J_{\text{CF}} = 10,8$ Hz), 61,6 (d, $J_{\text{CF}} = 6,8$ Hz), 53,6, 17,2, 12,8.
- 50 N-(3-bromo-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (6q)
- Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6q (92 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,64 (1 H, br), 7,14 (1 H, s), 7,02-6,97 (2 H, m), 3,15 (2 H, m), 1,86 (2 H, sex, $J = 7,8$ Hz), 1,04 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 163,0 (d, $J_{\text{CF}} = 251,4$ Hz), 139,5 (d, $J_{\text{CF}} = 11,7$ Hz), 123,3 (d, $J_{\text{CF}} = 10,8$ Hz), 117,8 (d, $J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz), 115,1 (d, $J_{\text{CF}} = 24,4$ Hz), 105,4 (d, $J_{\text{CF}} = 26,4$ Hz), 53,7, 17,1, 12,8.
- 55 N-(3-bromo-5-clorofenil)propano-1-sulfonamida (6r)
- Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 6r (48 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,57 (1 H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz), 6,79 (1 H, br), 3,99 (3 H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,12-3,08 (2 H, m), 1,89-1,80 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 133,0, 132,1, 131,3, 125,0, 122,5, 117,8, 54,0, 17,2, 12,8.
- 65

N-(5-Bromo-3-cloro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (6s)

- 5 Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 6s (77 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,56 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,38 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,81 (1 H, br), 3,12-3,09 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,89-1,82 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 137,0, 136,1, 129,1, 127,4, 123,5, 119,7, 54,2, 17,2, 14,7, 12,8.

10 N-(5-Bromo-3-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (6t)

- 15 Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 6t (72 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,46 (1 H, s), 7,06 (2 H, dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz), 6,78 (1 H, br), 3,14-3,10 (2 H, m), 2,16 (3 H, d, *J* = 1,7 Hz), 1,89-1,81 (2 H, m), 1,05 (3 H, t); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 161,0 (d, *J*_{CF} = 248,6 Hz), 137,5 (d, *J*_{CF} = 6,2 Hz), 119,7, 119,6, 116,0 (d, *J*_{CF} = 19,7 Hz), 115,7 (d, *J*_{CF} = 25,8 Hz), 54,1, 17,2, 12,8, 9,2 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz).

N-(5-Bromo-2,3-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida (6u)

- 20 Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85) para dar 6u (83 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,46 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 6,51 (1 H, s), 3,10-3,06 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), 1,89-1,82 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 140,0, 135,8, 130,4, 128,4, 123,4, 119,2, 53,9, 20,6, 17,2, 13,8, 12,9.

25 N-(5-Bromo-2-metoxi-3-metilfenil)propano-1-sulfonamida (6v)

- 30 Procedimiento E; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6v (75 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,51 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,13 (1 H, br), 7,04 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 3,74 (3 H, s), 3,12-3,09 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,86-1,81 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 146,2, 133,1, 131,8, 128,9, 118,4, 117,2, 60,6, 53,5, 17,1, 15,9, 12,7.

35 6-bromo-1-(propilsulfonil)indolina (6w)

- 40 Procedimiento F; la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 6w (66 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,50 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,10 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,03 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,02 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,08 (2 H, t, *J* = 8,0 Hz), 3,04-3,00 (2 H, m), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 143,4, 130,0, 126,4, 126,1, 121,2, 116,4, 51,0, 50,6, 27,5, 16,7, 13,0.

N-(5-Bromo-3-metoxi-2-metilfenil)bencenosulfonamida (6he)

- 45 A una solución de 3h (63,0 mg, 0,29 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,06 ml, 0,44 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución de NaOH 2,5 M (0,6 ml, 1,46 mmol) en MeOH (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se ajustó a pH 6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para producir 6he (94,3 mg, 91 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,75 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,58 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,47 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 6,86 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,57 (1 H, br), 3,71 (3 H, s), 2,00 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 158,0, 139,1, 135,5, 133,2, 129,1, 127,1, 125,6, 123,4, 116,6, 109,8, 55,5, 16,7.

55 N-(5-Bromo-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (6mc)

- 60 A una solución de 3 m (500,0 mg, 2,47 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) se le añadió trietilamina (0,69 ml, 4,95 mmol) bajo argón a 0 °C, luego una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,61 ml, 3,71 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) gota a gota. La temperatura se aumentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución de NaOH 2,5 M (5 ml, 12,5 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se ajustó a pH 6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para producir 6 mc (526,6 mg, 64 %) en forma de un sólido marrón claro; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,64 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,32 (1 H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 6,81 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,90 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 148,9, 129,7, 124,7, 124,2, 199,6 (q, *J*_{CF} = 322,4 Hz), 113,1, 112,2, 56,2.

5-Bromo-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)anilina (10)

5 A una solución de 2-amino-4-bromofenol (4e) (200,0 mg, 1,06 mmol) e imidazol (109,8 mg, 1,60 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (192,4 mg, 1,28 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó de 0 ° C a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de inactivarse con H₂O (5 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para producir 10 (274,6 mg, 85 %) en forma de un aceite marrón; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 6,83 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 6,72 (1 H, dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 6,60 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 3,76 (2 H, br), 1,02 (9 H, s), 0,24 (6 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 141,9, 139,7, 120,6, 119,5, 117,9, 113,8, 25,7, 18,1, -4,37.

N-(5-Bromo-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida (11)

15 Procedimiento D; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 11 (86 %) como un aceite marrón; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,65 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,08 (1 H, dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz), 6,72 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,75 (1 H, br), 3,08-3,04 (2 H, m), 1,86-1,77 (2 H, m), 1,03-0,99 (12 H, m), 0,27 (6 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 143,5, 129,8, 127,0, 121,4, 119,1, 114,0, 53,3, 25,6, 18,1, 17,2, 12,7, -4,30.

N-(5-Bromo-2-hidroxifenil)propano-1-sulfonamida (6x)

25 A una solución de 11 (35,0 mg, 0,09 mmol) en THF anhidro (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0,17 ml, 0,17 mmol) a 0 ° C. La mezcla se agitó a 0 ° C durante 1 hora. Después de inactivarse con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se añadió EtOAc y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 6x (23,6 mg, 93 %) en forma de un aceite marrón; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,46 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,21 (1 H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 6,82 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,47 (1 H, br), 3,09-3,06 (2 H, m), 1,90-1,86 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 147,1, 129,3, 125,3, 125,2, 117,6, 112,6, 53,1, 17,0, 12,8.

30 Procedimiento general para la preparación de N-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)alquilsulfonamidas; N-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-2-sulfonamida (12aa), Procedimiento H.

35 A una mezcla de 6aa (50,0 mg, 0,16 mmol), bis(pinacolato)diboron (47,3 mg, 0,19 mmol), KOAc (45,6 mg, 0,46 mmol) y PdCl₂(dppf) (3,4 mg, 0,005 mmol) se añadió THF anhidro (2 ml) bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para producir 12aa (36,2 mg, 63 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,09-7,08 (1 H, m), 7,05-7,04 (2 H, m), 6,63 (1 H, br), 4,04 (2 H, q, *J* = 6,9 Hz), 3,32 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,40-1,37 (9 H, m), 1,32 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 159,5, 137,8, 118,2, 116,0, 109,9, 84,0, 63,6, 52,3, 24,8, 16,5, 14,7.

N-(3-Isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-2-sulfonamida (12ab)

45 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5:97,5) para dar 12ab (34 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,09 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,04 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 7,00 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 4,59 (1 H, sep, *J* = 5,7 Hz), 3,32 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,38 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,32-1,31 (18 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 158,4, 137,8, 118,0, 117,7, 111,0, 84,0, 70,0, 52,3, 24,8, 22,0, 16,5.

N-(3-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12b)

50 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5:97,5) para dar 12b (46 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,79 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,56 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 6,96 (1 H, br), 3,92 (3 H, s), 3,15-3,12 (2 H, m), 1,88-1,83 (2 H, m), 1,32 (12 H, s), 1,03 (3 H, t, *J* = 8,0 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 147,6, 132,1, 131,8, 127,1, 122,9, 84,3, 61,1, 53,7, 24,8, 17,2, 12,8.

N-(2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12ca)

60 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 12ca (25 %) como un aceite transparente; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,56 (1 H, d, *J* = 0,9 Hz), 7,12 (1 H, d, *J* = 1,4 Hz), 6,92 (1 H, br), 3,91 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,11-3,07 (2 H, m), 1,88-1,78 (2 H, m), 1,32 (12 H, s), 1,00 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 151,6, 140,3, 130,5, 117,3, 113,9, 84,0, 60,9, 55,9, 53,2, 24,8, 17,2, 12,8.

N-(2,3-Dietoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12cb)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12cb (51 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,54 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 6,92 (1 H, s), 4,20 (2 H, q, J = 6,9 Hz), 4,12 (2 H, q, J = 6,9 Hz), 3,10-3,07 (2 H, m), 1,87-1,80 (2 H, m), 1,44 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,36 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,31 (12 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 150,9, 139,3, 130,8, 117,0, 114,8, 83,9, 69,1, 64,3, 53,2, 24,8, 17,2, 15,7, 14,9, 12,8.

N-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)propano-1-sulfonamida (12 cc)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 25:75) para dar 12 cc (56 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 7,48 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 6,57 (1 H, s), 4,33-4,32 (2 H, m), 4,26-4,24 (2 H, m), 3,08-3,06 (2 H, m), 1,84 (2 H, sex, J = 8,2 Hz), 1,30 (12 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 143,1, 136,3, 125,8, 119,9, 118,7, 83,8, 64,9, 63,9, 53,2, 24,8, 17,2, 12,8.

Procedimiento general para la preparación de N-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)alquilsulfonamidas; N-(3-Etoxi-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12d); Procedimiento I

A una mezcla de 6d (60,0 mg, 0,17 mmol), bis(pinacolato)diboron (64,9 mg, 0,26 mmol), KOAc (50,0 mg, 0,51 mmol) y PdCl₂ (dppf) (12,4 mg, 0,017 mmol) se añadió anhídrido 1,4-dioxano (0,9 ml) bajo argón. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado (80 ° C) y se agitó durante 40 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para producir 12d (19,8 mg, 29 %) en forma de un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,24 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 4,10 (2 H, q, J = 6,9 Hz), 3,89 (3 H, s), 2,98-2,95 (2 H, m), 1,82-1,74 (2 H, m), 1,45 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,34 (12 H, s), 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 153,0, 144,7, 138,7, 119,0, 103,4, 84,4, 64,5, 55,9, 52,5, 24,8, 17,0, 14,8, 12,9.

4-(Propilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (12e)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12e (74 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,95 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,48 (1 H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 4,30 (2 H, t, J = 4,6 Hz), 3,86 (2 H, t, J = 4,6 Hz), 3,13-3,09 (2 H, m), 1,93-1,85 (2 H, m), 1,31 (12 H, s), 1,05 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 148,7, 132,2, 129,0, 124,0, 117,2, 83,7, 65,1, 54,4, 44,0, 24,8, 17,0, 13,0.

8-fluoro-4-(propilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (12f)

Procedimiento I; la reacción se agitó durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85) para dar 12f (52 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 7,73 (1 H, s), 7,30 (1 H, d, J = 10,3 Hz), 4,37 (2 H, t, J = 4,8 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 4,8 Hz), 3,14-3,12 (2 H, m), 1,93-1,86 (2 H, m), 1,31 (12 H, s), 1,06 (3 H, t, J = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 151,5 (d, J_{CF} = 246,9 Hz), 137,6 (d, J_{CF} = 13,3 Hz), 125,8, 123,7 (d, J_{CF} = 3,0 Hz), 117,6 (d, J_{CF} = 16,3 Hz), 84,0, 65,4, 54,6, 43,7, 24,8, 17,0, 12,9.

N-(3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12ha)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12ha (54 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,20 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 6,31 (1 H, br), 3,80 (3 H, s), 3,06-3,03 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,87-1,79 (2 H, m), 1,34 (12 H, s), 1,01 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 157,7, 135,9, 126,4, 117,5, 110,1, 83,9, 55,4, 53,6, 24,8, 17,2, 15,5, 12,9.

N-(3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (12hb)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 12hb (87 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,17 (2 H, s), 6,41 (1 H, br), 3,80 (3 H, s), 2,96 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 1,34 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 157,7, 135,6, 127,5, 118,3, 111,3, 83,9, 55,4, 39,5, 24,8, 15,6.

N-(3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-2-sulfonamida (12hc)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 12hc (77 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,25 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,17 (1 H, br), 3,80 (3 H, s), 3,33 (1 H, sep, J = 6,9 Hz), 2,42 (3 H, s), 1,37 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,34 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 157,7, 136,4, 125,5, 116,8, 109,1, 83,9, 55,4, 52,6, 24,8, 16,6, 15,4.

N-(3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida (12hd)

- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 12hd (58 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,37-7,30 (3 H, m), 7,26 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,20-7,19 (2 H, m), 7,13 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,14 (1 H, s), 4,36 (2 H, s), 3,81 (3 H, s), 2,14 (3 H, s), 1,36 (12 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 157,8, 136,2, 130,6, 128,9, 128,8, 128,4, 125,4, 116,9, 108,3, 83,9, 57,3, 55,4, 24,8, 15,1.
- 5 N-(3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida (12he)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12he (26 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,75 (2 H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,54 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,43 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,11 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,03 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,39 (1 H, s), 3,75 (3 H, s), 2,11 (3 H, s), 1,30 (12 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 157,4, 139,5, 135,2, 132,9, 129,0, 128,3, 127,1, 118,8, 111,9, 83,8, 55,4, 24,8, 15,2.
- 10 N-(3-Etoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida (12i)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12i (30 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,35-7,29 (3 H, m), 7,26 (2 H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,19 (2 H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,13 (1 H, s), 4,35 (2 H, s), 4,03 (3 H, q, $J = 6,9$ Hz), 2,13 (3 H, s), 1,40 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,35 (12 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 157,2, 136,1, 130,6, 128,8, 128,7, 128,4, 125,2, 117,8, 108,7, 83,8, 63,6, 57,3, 24,8, 15,0, 14,8.
- 20 N-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12k)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 12k (81 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,53 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,41 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,29 (1 H, s), 6,99 (1 H, br), 3,91 (3 H, s), 3,04-3,00 (2 H, m), 1,82-1,74 (2 H, m), 1,33 (12 H, s), 0,97 (1 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 147,6, 129,2, 128,3, 117,8, 116,0, 83,9, 55,8, 52,9, 24,8, 17,1, 12,8.
- 25 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (121a)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 121a (90 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,37 (1 H, br), 7,14 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,10 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,99 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 3,78 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 1,30 (12 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 159,9, 137,6, 118,8, 115,8, 110,0, 84,0, 55,3, 39,0, 24,6.
- 35 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanosulfonamida (121b)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 121b (74 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,10-7,09 (2 H, m), 7,01 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,93 (1 H, br), 7,02 (1 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,13 (2 H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,36-1,32 (15 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,1, 137,6, 118,5, 115,5, 109,6, 84,1, 55,4, 45,8, 24,8, 8,2.
- 40 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (121c)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85) para dar 121c (78 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,11-7,10 (1 H, m), 7,06 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 6,68 (1 H, br), 3,82 (3 H, s), 3,09-3,05 (2 H, m), 1,89-1,79 (2 H, m), 1,33 (12 H, s), 1,00 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 160,1, 137,6, 118,4, 115,5, 109,5, 84,1, 55,5, 53,2, 24,8, 17,2, 12,8.
- 50 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-2-sulfonamida (121d)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 121d (69 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,09-7,07 (2 H, m), 7,06-7,05 (1 H, m), 6,76 (1 H, br), 3,81 (3 H, s), 3,32 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,38 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,33 (12 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,1, 137,9, 118,2, 115,2, 109,4, 84,1, 55,4, 52,4, 24,8, 16,5.
- 55 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (121e)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 121e (76 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,14-7,12 (2 H, m), 7,04 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,70 (1 H, br), 3,81 (3 H, s), 2,50 (1 H, tt, $J = 8,0, 5,2$ Hz), 1,33 (12 H, s), 1,18-1,15 (2 H, m), 0,96-0,92 (2 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,0, 137,5, 119,7, 116,0, 110,8, 84,1, 55,4, 52,4, 29,8, 24,8, 5,6.
- 60 N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (121f)
- 65

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 121f (72 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,10 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 6,93 (1 H, br), 3,81 (3 H, s), 2,97 (2 H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,28 (1 H, sep, *J* = 6,3 Hz), 1,32 (12 H, s), 1,06 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,1, 137,6, 118,6, 115,5, 109,6, 84,1, 59,1, 55,4, 24,8, 22,4.

5

N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida (121 g)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 121 g (86 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,79 (2 H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,51 (1 H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,42 (2 H, t, *J* = 7,3 Hz), 7,04 (1 H, s), 6,93-6,92 (3 H, m), 3,75 (3 H, s), 1,29 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 159,8, 138,9, 137,1, 133,0, 129,0, 127,2, 119,5, 115,8, 110,2, 84,0, 55,4, 24,8.

10

N-(3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida (121h)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 121 h (85 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,35-7,34 (3 H, m), 7,28-7,26 (2 H, m), 7,12 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,03 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 4,33 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 1,35 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,1, 137,6, 130,9, 128,9, 128,8, 128,5, 118,4, 115,5, 109,2, 84,1, 57,4, 55,5, 24,8.

15

N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12ma)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 12ma (82 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,90 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,89 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,72 (1 H, br), 3,90 (3 H, s), 3,04-3,03 (2 H, t, *J* = 8,0 Hz), 1,82 (2 H, sex, *J* = 7,4 Hz), 1,32 (12 H, s), 0,99 (3 H, t, *J* = 6,7 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 151,6, 132,4, 126,4, 125,7, 109,9, 83,8, 55,8, 53,0, 24,8, 17,2, 12,8.

25

N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-2-sulfonamida (12mb)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 12 mb (90 %) como un sólido marrón claro; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,92 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 6,88 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (1 H, br), 3,89 (3 H, s), 3,26 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,36 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,31 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 151,2, 132,1, 126,0, 125,9, 109,9, 83,7, 55,7, 52,1, 24,8, 16,4.

30

1,1,1-Trifluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida (12mc)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 12 mc (54 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,87 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,68 (1 H, dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz), 7,08 (1 H, br), 6,90 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,90 (3 H, s), 1,32 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 153,2, 134,8, 129,4, 122,8, 119,8 (d, *J*_{CF} = 322,4 Hz), 110,2, 83,9, 55,9, 24,8.

40

N-(2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12n)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 12n (78 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,77 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,23 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,43 (1 H, br), 3,13-3,10 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 1,88 (2 H, sex, *J* = 8,0 Hz), 1,32 (12 H, s), 1,04 (3 H, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 135,0, 134,4, 132,6, 130,7, 129,4, 83,9, 53,9, 24,8, 18,5, 17,3, 12,9.

45

N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)propano-1-sulfonamida (12o)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 2,5: 97,5) para dar 12o (71 %) como un aceite transparente; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,77 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,68 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 6,89 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,28 (2 H, d, *J* = 6,9 Hz), 3,88 (3 H, s), 2,82-2,79 (2 H, m), 1,68-1,60 (2 H, m), 1,33 (12 H, s), 0,87 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,0, 136,8, 136,2, 124,4, 109,8, 83,7, 55,4, 54,6, 43,7, 24,8, 17,2, 12,8.

55

N-(3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12p)

Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 12p (68 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,67 (1 H, s), 7,29 (1 H, dd, *J* = 12,0, 1,2 Hz), 6,90 (1 H, s), 4,03 (3 H, d, *J* = 2,9 Hz), 3,10-3,07 (2 H, m), 1,87-1,80 (2 H, m), 1,31 (12 H, s), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 153,8 (d, *J*_{CF} = 248,6 Hz), 139,2 (d, *J*_{CF} = 12,3 Hz), 130,4 (d, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 120,6 (d, *J*_{CF} = 2,5 Hz), 118,7 (d, *J*_{CF} = 17,2 Hz), 84,2, 61,4 (d, *J*_{CF} = 8,6 Hz), 53,3, 24,8, 17,2, 12,8.

65

N-(3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12q)

- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 12q (80 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,50 (1 H, s), 7,30 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,26 (1 H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 7,22 (1 H, dt, *J* = 9,7, 2,3 Hz), 3,13-3,10 (2 H, m), 1,90-1,82 (2 H, m), 1,34 (12 H, s), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 162,8 (d, *J*_{CF} = 248,6 Hz), 138,2 (d, *J*_{CF} = 9,8 Hz), 121,2, 117,1 (d, *J*_{CF} = 18,5 Hz), 109,8 (d, *J*_{CF} = 25,8 Hz), 84,2, 53,4, 24,7, 17,1, 12,7.
- 5 N-(3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12r)
- 10 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para dar 12r (99 %) como un aceite transparente; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,82 (1 H, s), 7,69-7,65 (2 H, m), 6,92 (1 H, br), 3,09-3,06 (2 H, m), 1,85-1,80 (2 H, m), 1,33 (12 H, s), 1,00 (3 H, t, *J* = 8,0); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 136,2, 135,9, 134,6, 123,0, 119,0, 84,2, 53,7, 24,8, 17,2, 12,8.
- 15 N-(3-Cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12s)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 12s (52 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 7,68 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 6,52 (1 H, s), 3,11-3,09 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,90-1,86 (2 H, m), 13,2 (12 H, s), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 135,5, 135,4, 134,1, 133,4, 128,6, 84,2, 54,1, 24,8, 17,2, 15,6, 12,9.
- 20 N-(3-Fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12t)
- 25 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 12t (46 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,57 (1 H, s), 7,33 (1 H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,43 (1 H, s), 3,13-3,10 (2 H, m), 2,27 (3 H, d, *J* = 1,7 Hz), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,32 (12 H, s), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 161,1 (d, *J*_{CF} = 247,3 Hz), 135,9 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz), 124,8, 122,6 (d, *J*_{CF} = 18,5 Hz), 118,6 (d, *J*_{CF} = 22,2 Hz), 84,2, 54,0, 24,8, 17,2, 12,9, 10,0 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz).
- 30 N-(2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12u)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 12u (35 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,58 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 6,31 (1 H, s), 3,10-3,07 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,93-1,85 (2 H, m), 1,33 (12 H, s), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 137,8, 135,7, 134,7, 134,0, 128,9, 83,8, 53,8, 24,8, 20,4, 17,2, 14,7, 12,9.
- 35 N-(2-metoxi-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12v)
- 40 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 20:80) para dar 12v (24 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,73 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 6,89 (1 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,15-3,11 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 1,90-1,80 (2 H, m), 1,00 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 150,0, 133,5, 130,4, 130,1, 122,2, 83,9, 60,5, 53,4, 24,8, 17,2, 16,0, 12,8.
- 45 1-(Propilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina (12w)
- Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 12w (70 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,02 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,14 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,05-3,02 (2 H, m), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,32 (12 H, s), 1,03 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 141,7, 134,5, 130,2, 124,8, 118,9, 83,8, 50,9, 50,2, 28,2, 24,8, 16,7, 13,1.
- 50 N-(2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (12x)
- 55 Procedimiento H; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 12x (73 %) como un aceite transparente; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,67 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,56 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 6,94 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,60 (1 H, s), 3,06-3,03 (2 H, m), 1,90-1,83 (2 H, m), 1,32 (12 H, s), 1,00 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 152,6, 134,6, 131,0, 123,0, 116,4, 83,9, 52,5, 24,8, 17,0, 12,8.
- 60 Procedimiento general para la preparación de 3-bromo-5-fenilpiridinas; N-(3-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-5-etoxifenil)propano-2-sulfonamida (14aa), Procedimiento J.
- 65 A una mezcla de 12a (36,2 mg, 0,10 mmol), 13b (29,3 mg, 0,10 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (11,6 mg, 0,01 mmol) se le añadió acetonitrilo anhidro (1 ml) y DMF anhidro (0,5 ml) bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió Na₂CO₃ 1 M (0,2 ml, 0,20 mmol). La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado (90 ° C) y se agitó durante 16 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 35:65) para producir 14aa (34,4 mg, 85 %) en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,07 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,80 (1 H, br), 7,45 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,85 (1 H, s), 6,82 (1 H, br), 6,68 (1 H, s), 4,84 (2 H, br), 4,03 (2 H, q, *J* = 6,9 Hz), 3,36 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,43-1,40 (9 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 160,5, 154,5, 147,6, 139,7, 139,4, 138,8, 122,8, 111,7, 110,6, 108,1, 105,9, 63,9, 52,9, 24,8, 16,5, 14,6.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-isopropoxifenil)propano-2-sulfonamida (14ab)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14ab (81 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,08 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,45 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,84 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,80 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 4,84 (2 H, br), 4,56 (1 H, sep, *J* = 5,7 Hz), 3,36 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,41 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz), 1,34 (6 H, d, *J* = 6,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 159,5, 154,5, 147,6, 139,7, 139,5, 138,9, 122,8, 111,7, 111,6, 108,1, 107,0, 70,3, 52,9, 21,9, 16,5.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-cloro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14b)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 14b (78 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,11 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,50 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,19 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,13 (1 H, br), 4,68 (2 H, br), 3,97 (3 H, s), 3,16-3,13 (2 H, m), 1,93-1,86 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,3, 148,4, 144,9, 130,7, 134,0, 132,9, 128,3, 125,5, 121,0, 116,9, 108,4, 61,3, 54,5, 17,3, 12,8.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2,3-dimetoxifenil)propano-1-sulfonamida (14ca)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 14ca (69 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,09 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,46 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,20 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,12 (1 H, br), 6,72 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 4,72 (2 H, br), 3,93 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,12-3,09 (2 H, m), 1,90-1,83 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,5, 152,8, 147,8, 139,6, 137,5, 132,9, 131,6, 122,6, 110,8, 108,2, 61,0, 56,0, 54,0, 17,2, 12,8.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2,3-dietoxifenil)propano-1-sulfonamida (14cb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14cb (80 %) como un sólido marrón; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,08 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,45 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,18 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,06 (1 H, s), 6,70 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 4,71 (2 H, br), 4,21 (2 H, q, *J* = 7,4 Hz), 4,08 (2 H, q, *J* = 6,9 Hz), 3,11-3,08 (2 H, m), 1,90-1,83 (2 H, m), 1,47 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,40 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,30 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,5, 152,0, 147,8, 139,6, 136,6, 132,5, 131,8, 122,7, 110,5, 109,0, 108,2, 69,3, 64,5, 53,9, 17,2, 15,7, 14,8, 12,9.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-etoxi-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14d)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14d (89 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,19 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,50 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,21 (1 H, s), 6,88 (1 H, s), 6,70 (1 H, s), 4,52 (2 H, br), 4,14-4,02 (2 H, m), 3,92 (3 H, s), 2,76-2,69 (1 H, m), 2,60-2,53 (1 H, m), 1,60-1,51 (1 H, m), 1,47 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,29-1,20 (1 H, m), 0,84 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 154,2, 150,2, 148,8, 147,3, 140,8, 127,2, 121,5, 121,0, 113,8, 110,0, 109,5, 64,8, 56,2, 53,8, 17,1, 14,7, 12,9.

5-Bromo-3-(4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-2-amina (14e)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14e (85 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,07 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,45 (1 H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,08 (1 H, d, *J* = 8,7, 1,8 Hz), 7,00 (1 H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,24 (1 H, s), 4,72 (2 H, br), 4,33 (2 H, t, *J* = 4,1 Hz), 3,87 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,15-3,11 (2 H, m), 1,91 (2 H, sex, *J* = 7,8 Hz), 1,07 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 154,7, 147,5, 146,0, 139,6, 129,2, 125,6, 124,6, 122,3, 118,6, 65,0, 54,8, 44,0, 17,1, 12,9.

5-Bromo-3-(8-fluoro-4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-2-amina (14f)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14f (72 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,08 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,40 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,96 (1 H, dd, *J* = 10,9, 2,3 Hz), 4,74 (2 H, s), 4,40 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,90 (2 H, t, *J* = 4,6 Hz), 3,16-3,13 (2 H, m), 1,95-1,87 (2 H, m), 1,08 (3 H, t, *J* = 7,45 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,5, 152,1 (d, *J*_{CF} = 248,6 Hz), 148,0, 139,6, 135,0 (d, *J*_{CF} = 13,5 Hz), 128,3 (d, *J*_{CF} = 7,4 Hz), 126,4 (d, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 121,5, 117,3 (d, *J*_{CF} = 3,7 Hz), 112,1 (d, *J*_{CF} = 18,5 Hz), 108,3, 62,3, 55,0, 43,9, 17,1, 12,9.

N-(5-(2-amino-5-Bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (14ha)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14ha (81 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,10 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,13 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,80 (1 H, br), 6,57 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,48 (2 H, br), 3,79 (3 H, s), 3,16-3,12 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 1,93-1,84 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,5, 154,5, 148,0, 139,7, 137,7, 137,0, 122,6, 119,8, 112,0, 107,9, 107,8, 55,5, 54,1, 17,3, 13,8, 12,9.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida (14hb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14 hb (66 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,38 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,14 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,61 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,28 (1 H, br), 4,35 (2 H, br), 3,81 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 2,03 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,7, 154,4, 148,3, 139,6, 137,9, 136,7, 122,5, 119,7, 112,4, 108,0, 55,6, 40,2, 13,8.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)propano-2-sulfonamida (14hc)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 40:60) para dar 14hc (92 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,11 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,18 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,56-6,54 (2 H, m), 4,45 (2 H, br), 3,79 (3 H, s), 3,41 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 2,03 (3 H, s), 1,44 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,42 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,5, 154,5, 148,1, 139,7, 137,7, 137,4, 122,7, 119,0, 111,5, 107,8, 107,2, 55,5, 53,2, 16,8, 16,5, 13,8.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (14hd)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 40:60) para dar 14hd (76 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,10 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,38-7,32 (4 H, m), 7,27-7,18 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,56 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,43 (1 H, br), 4,46-4,44 (4 H, m), 3,79 (3 H, s), 1,71 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,7, 154,5, 148,0, 139,7, 137,6, 137,2, 130,6, 129,1, 128,9, 128,4, 122,6, 118,3, 111,5, 107,8, 106,0, 57,9, 55,5, 13,3.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)bencenosulfonamida (14he)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14he (82 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,08 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,78 (2 H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,59 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,47 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,26 (1 H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,01 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,56-6,55 (2 H, m), 4,20 (2 H, br), 3,76 (3 H, s), 1,69 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,3, 154,3, 148,1, 139,6, 139,3, 137,4, 136,3, 133,2, 129,1, 127,2, 122,5, 121,2, 113,5, 109,8, 107,8, 55,5, 13,4.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (14i)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 30:70) para dar 14i (72 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,10 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,36-7,31 (4 H, m), 7,25 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,23 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,19 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,54 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,30 (1 H, br), 4,44 (4 H, s), 4,00 (2 H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,69 (3 H, s), 1,41 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 158,1, 154,5, 145,0, 139,7, 137,6, 137,2, 130,6, 129,1, 128,9, 128,4, 122,7, 117,9, 112,1, 107,8, 106,3, 63,8, 57,8, 14,7, 13,3.

N-(4-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14k)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 14k (57 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,44 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,81 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,02-6,99 (2 H, m), 6,94 (1 H, br), 3,92 (3 H, s), 3,11-3,08 (2 H, m), 1,89-1,84 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 149,1, 148,2, 148,1, 141,7, 137,6, 132,4, 127,1, 122,3, 119,0, 118,8, 111,6, 56,0, 53,5, 24,8, 17,2, 12,8.

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)metanosulfonamida (141aa)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 30:70) para dar 141aa (88 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,45 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 6,88 (2 H, s), 6,74 (1 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,08 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 165,0, 149,5, 147,9, 141,7, 138,4, 138,2, 137,4, 119,1, 112,9, 111,6, 106,2, 55,6, 39,4.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)metanosulfonamida (141ab)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 60:40) para dar 141ab (38 %) como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,08 (1 H, s), 7,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,88-6,87 (1 H, m), 6,85 (1 H, s), 6,72 (1 H, s), 4,79 (2 H, br), 3,81 (3 H, s), 3,05 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 161,1, 154,4, 147,8, 139,7, 139,2, 139,0, 122,6, 112,3, 110,5, 108,2, 105,7, 55,6, 39,7.

5

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)etanosulfonamida (141ba)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 25:75) para dar 141ba (81 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,47 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,00 (1 H, br), 6,87 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,86 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,72 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,20 (2 H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,40 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,6, 149,5, 148,0, 141,7, 138,5, 138,3, 137,4, 119,1, 112,6, 111,3, 105,9, 55,6, 46,1, 8,3.

10

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)etanosulfonamida (141bb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 45:55) para dar 141bb (88 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 7,98 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,49 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,87 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,85 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,73 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,81 (3 H, s), 3,14 (2 H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,31 (3 H, t, $J = 2,3$ Hz), 1,02 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,6, 156,7, 148,2, 141,6, 141,0, 140,2, 124,6, 112,8, 110,6, 108,1, 106,3, 56,0, 46,6, 8,4.

15

20

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (141ca)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 141ca (96 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,46 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,28 (1 H, s), 6,87 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,86 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,72 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,16-3,13 (2 H, m), 1,91-1,82 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,5, 149,5, 148,0, 141,7, 138,4, 138,3, 137,4, 119,1, 112,6, 111,3, 105,8, 55,6, 53,4, 17,2, 12,8.

25

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (141cb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 45:55) para dar 141cb (65 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 7,98 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,87 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,84 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,74 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,82 (3 H, s), 3,13-3,10 (2 H, m), 1,81 (2 H, sex, $J = 7,4$ Hz), 1,02 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,6, 148,2, 141,6, 141,0, 140,2, 124,7, 112,9, 110,6, 108,1, 107,9, 106,4, 56,0, 54,0, 18,4, 13,1.

35

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (141da)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 20:80) para dar 141da (92 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,46 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,19 (1 H, br), 6,90 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,88 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,70 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,38 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,42 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,5, 149,5, 148,0, 141,7, 138,6, 138,4, 137,5, 119,0, 112,5, 111,1, 105,8, 55,6, 52,8, 16,5.

40

45

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (141db)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 45:55) para dar 141db (88 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,08 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,76 (1 H, br), 7,45 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,85 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,84 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,69 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 4,82 (2 H, br), 3,82 (3 H, s), 3,36 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,41 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 161,2, 154,5, 147,8, 139,7, 139,5, 138,9, 122,7, 111,9, 110,1, 108,1, 105,5, 55,6, 53,0, 16,5.

50

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)ciclopropanosulfonamida (141ea)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 30:70) para dar 141ea (47 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,47 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,90-6,89 (2 H, m), 6,75 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,67 (1 H, br), 3,85 (3 H, s), 2,55 (1 H, tt, $J = 8,0, 5,2$ Hz), 1,25-1,21 (2 H, m), 1,04-1,00 (2 H, m); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,4, 149,5, 148,0, 141,7, 138,3, 138,2, 137,4, 119,1, 114,0, 111,8, 107,2, 55,6, 30,1, 5,8.

55

60

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)ciclopropanosulfonamida (141eb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 141eb (96 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 7,97 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,90 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,89 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,75 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,81 (3 H, s), 2,62 (1 H,

65

tt, $J = 8,0, 4,6$ Hz), 1,10-1,06 (2 H, m), 1,00-0,95 (2 H, m); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,4, 156,7, 148,2, 141,5, 141,0, 140,0, 124,6, 113,9, 110,9, 108,0, 107,4, 56,0, 30,6, 5,8.

N-(3-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (141fa)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 141fa (89 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,46 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,30 (1 H, br), 6,86-6,86 (2 H, m), 6,71 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,06 (2 H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,32 (1 H, sep, $J = 6,3$ Hz), 1,08 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,5, 149,5, 148,0, 141,7, 138,4, 138,4, 137,4, 119,1, 112,4, 111,2, 105,7, 59,4, 55,6, 24,8, 22,4.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (141fb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:8505) para dar 141 fb (96 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 7,98 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,86 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,83 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,73 (1 H, t, $J = 1,2$ Hz), 3,81 (3 H, s), 3,03 (2 H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,23 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,06 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,6, 156,7, 148,2, 141,6, 141,0, 140,2, 124,6, 112,8, 110,6, 108,5, 106,3, 59,9, 56,0, 26,0, 22,7.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)bencenosulfonamida (141 g)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 40:60) para dar 141 g (85 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,98 (1 H, s), 7,79 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,53 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,43 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,30 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,72 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,58 (1 H, s), 3,73 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,8, 154,3, 147,3, 139,8, 139,0, 139,0, 138,2, 133,0, 129,0, 127,1, 122,8, 112,5, 110,4, 107,9, 106,2, 55,4.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-metoxifenil)-1-fenilmetanosulfonamida (141h)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 40:60) para dar 141 h (87 %) como un aceite amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 7,95 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,67 (1 H, br), 7,42 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,35-7,31 (3 H, m), 7,29-7,27 (2 H, m), 6,76 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,68 (1 H, t, $J = 2,3$ Hz), 6,64 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 4,69 (2 H, s), 4,39 (2 H, s), 3,81 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 161,1, 154,3, 147,6, 139,7, 139,3, 138,8, 130,9, 129,1, 128,8, 128,4, 122,6, 111,6, 110,1, 108,1, 105,0, 58,1, 55,6.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14ma)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14ma (92 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,08 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,17 (2 H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 6,99 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,89 (1 H, s), 4,65 (2 H, br), 3,94 (3 H, s), 3,08-3,04 (2 H, m), 1,90-1,83 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 154,6, 148,8, 147,6, 139,7, 132,0, 129,8, 128,4, 127,0, 125,1, 119,9, 111,3, 56,0, 53,8, 17,2, 12,9.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (14mb)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14mb (72 %) como un sólido marrón claro; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,06 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz), 6,98-6,95 (2 H, m), 4,69 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,26 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,39 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 154,6, 148,5, 147,5, 129,6, 127,3, 124,8, 122,5, 119,8, 119,7, 111,2, 108,3, 56,0, 53,0, 16,5.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (14mc)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14mc (72 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 8,08 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,59 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,28 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 7,04 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 4,67 (2 H, br), 3,96 (3 H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 154,6, 150,5, 147,6, 139,9, 129,6, 127,6, 124,2, 122,8, 122,1, 119,8 (d, $J_{\text{CF}} = 322,3$ Hz), 111,7, 108,3, 56,2.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (14n)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14n (82 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 8,06 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,31 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 6,80 (1 H, br), 4,75 (2 H, br), 3,15-3,11 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 1,90 (2 H, sex, $J = 7,8$ Hz), 1,06 (3 H, t, $J = 7,8$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 154,6, 147,7, 139,7, 135,7, 135,7, 132,0, 129,9, 125,6, 122,4, 122,1, 108,3, 54,7, 17,8, 17,3, 12,9.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (14o)

- 5 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14o (78 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,98 (1 H, s), 7,39-7,33 (3 H, m), 6,96 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,45 (1 H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,72 (2 H, br), 4,29 (2 H, d, *J* = 6,3 Hz), 3,90 (3 H, s), 2,91-2,88 (2 H, m), 1,79-1,72 (2 H, m), 0,96 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 157,2, 154,8, 147,2, 139,6, 129,7, 129,6, 128,9, 126,3, 122,7, 111,0, 108,2, 55,6, 54,8, 43,2, 17,3, 12,9.

10 N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14pa)

- 15 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90 a 15:85) para dar 14pa (85 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 8,46 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,78 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,41 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 6,96 (1 H, dd, *J* = 12,4, 1,4 Hz), 4,09 (3 H, d, *J* = 2,1 Hz), 3,13 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,87 (2 H, sex, *J* = 7,6 Hz), 1,04 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 153,8 (d, *J*_{CF} = 246,9 Hz), 149,6, 148,0, 141,6, 136,8 (d, *J*_{CF} = 11,8 Hz), 136,4, 131,4 (d, *J*_{CF} = 8,9 Hz), 131,1 (d, *J*_{CF} = 4,4 Hz), 119,1, 114,8, 113,3 (d, *J*_{CF} = 22,2 Hz), 108,3, 61,6 (d, *J*_{CF} = 7,4 Hz), 53,7, 17,2, 12,8.

20 N-(5-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (14pb)

- 25 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 14pb (83 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 8,09 (1 H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,43 (1 H, d, *J* = 1,4 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 6,96 (1 H, d, *J* = 11,7 Hz), 4,75 (2 H, s), 4,06 (3 H, d, *J* = 2,1 Hz), 3,12-3,10 (2 H, m), 1,87 (2 H, sex, *J* = 7,6 Hz), 1,05 (3 H, t, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 154,5 (d, *J*_{CF} = 248,4 Hz), 154,4, 148,2, 139,7, 136,6 (d, *J*_{CF} = 11,8 Hz), 132,2 (d, *J*_{CF} = 8,9 Hz), 131,7 (d, *J*_{CF} = 5,9 Hz), 121,2, 114,6, 112,7 (d, *J*_{CF} = 20,7 Hz), 108,3, 61,6 (d, *J*_{CF} = 7,4 Hz), 54,2, 17,2, 12,8.

N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (14q)

- 30 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 14q (66 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,00 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,51 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,09-7,06 (2 H, m), 6,94 (1 H, dt, *J* = 9,2, 1,7 Hz), 3,16-3,13 (2 H, m), 1,82 (2 H, sex, *J* = 7,4 Hz), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 164,9 (d, *J*_{CF} = 246,1 Hz), 156,7, 148,7, 142,3 (d, *J*_{CF} = 11,1 Hz), 141,1, 141,0, 123,4, 116,0, 111,7 (d, *J*_{CF} = 23,4 Hz), 108,0, 106,9 (d, *J*_{CF} = 25,8 Hz), 54,3, 18,3, 13,1.

35 N-(3-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-5-clorofenil)propano-1-sulfonamida (14r)

- 40 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 15:85 a 30:70) para dar 14r (63 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 8,10 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,51 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,37 (1 H, d, *J* = 8,2, 2,1 Hz), 7,06 (1 H, br), 4,71 (2 H, br), 3,14-3,12 (2 H, m), 1,93-1,88 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 154,4, 148,2, 139,8, 134,1, 133,8, 129,7, 128,3, 124,8, 121,7, 121,1, 108,4, 54,3, 24,8, 17,2, 12,8.

45 N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-cloro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (14s)

- Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 14s (85 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,07 (1 H, br), 7,45 (2 H, s), 7,33 (1 H, s), 7,14 (1 H, br), 4,81 (2 H, br), 3,13-3,10 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,93-1,86 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,4, 148,1, 139,7, 136,8, 136,4, 135,9, 129,4, 126,8, 121,8, 54,9, 17,3, 15,0, 12,9.

50 N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-3-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (14t)

- 55 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70) para dar 14t (89 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,08 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,46 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,0 (1 H, dd, *J* = 9,4, 1,7 Hz), 6,96 (1 H, br), 4,78 (2 H, s), 3,15-3,12 (2 H, m), 2,27 (3 H, d, *J* = 1,7 Hz), 1,92-1,86 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 161,6 (d, *J*_{CF} = 246,1 Hz), 154,4, 148,2, 139,7, 137,3 (d, *J*_{CF} = 7,4 Hz), 136,1 (d, *J*_{CF} = 9,8 Hz), 121,4, 117,6, 112,5 (d, *J*_{CF} = 24,6 Hz), 108,3, 54,8, 17,3, 12,9, 9,49 (d, *J*_{CF} = 3,7 Hz).

60 N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2,3-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida (14u)

- 65 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14u (92 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,04 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,35 (1 H, s), 7,10 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 4,80 (2 H, br), 4,06 (3 H, d, *J* = 2,1 Hz), 3,12-3,08 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,93-1,86 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,6, 147,5, 139,6, 139,4, 135,3, 134,6, 130,4, 127,9, 122,5, 121,6, 108,2, 54,6, 20,8, 17,3, 14,0, 12,9.

N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-metoxi-3-metilfenil)propano-1-sulfonamida (14v)

5 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14v (87 %) como un sólido marrón claro; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,08 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,44 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,37 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,04 (1 H, br), 6,97 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 4,72 (2 H, br), 3,82 (3 H, s), 3,15-3,12 (2 H, m), 2,35 (3 H, s), 1,92-1,86 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,5, 147,7, 147,2, 139,7, 133,1, 132,3, 131,3, 126,6, 122,5, 116,0, 108,3, 60,7, 54,2, 17,3, 16,3, 12,9.

10 5-Bromo-3-(1-(propilsulfonil)indolin-6-il)piridin-2-amina (14w)

15 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 40:60) para dar 14w (70 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,07 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,43 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,39 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,27 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (1 H, dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz), 4,67 (2 H, br), 4,08 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,18 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,06-3,03 (2 H, m), 1,93-1,85 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,5, 147,8, 143,0, 139,7, 136,6, 131,2, 126,0, 123,4, 123,0, 113,2, 108,2, 51,4, 50,4, 27,8, 16,7, 13,0.

20 N-(5-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-hidroxifenil)propano-1-sulfonamida (14x)

25 Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99 a 3:97) para dar 14x (61 %) como un sólido marrón; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 7,93 (1 H, s), 7,46 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,43 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,11 (1 H, dd, *J* = 7,7, 2,9 Hz), 6,97 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,07-3,04 (2 H, m), 1,86 (2 H, sex, *J* = 8,0 Hz), 1,00 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 156,9, 151,4, 147,4, 141,0, 129,2, 127,8, 126,6, 126,2, 124,8, 117,1, 108,2, 25,0, 18,3, 13,2.

4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (16)

30 A una solución de 15 (100,0 mg, 0,42 mmol), trietilmina (0,17 ml, 1,24 mmol) y DMAP (15,2 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) se le añadió dicarbonato de di-tert-butilo (0,11 ml, 0,46 mmol) bajo argón a 0 ° C. La mezcla resultante se agitó a 0 ° C durante 10 minutos. Luego, la temperatura se aumentó lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de inactivarse con H₂O (5 ml), la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 5:95 a 10:90) para producir 16 (114,6 mg, 81 %) como un aceite transparente; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,09 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,02-7,01 (1 H, m), 6,96 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,82-6,80 (1 H, m), 3,56-3,53 (4 H, m), 3,12-3,09 (4 H, m), 1,47 (9 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 154,5, 152,3, 130,3, 123,1, 122,6, 119,1, 114,8, 79,9, 48,7, 28,3.

40 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (17)

45 Procedimiento I; la reacción se agitó durante 6,5 horas y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 10:90) para dar 17 (78 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,38 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,34 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,28 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,04-7,02 (1 H, m), 3,58-3,56 (4 H, m), 3,15 (4 H, br), 1,33 (12 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,7, 150,6, 128,6, 126,7, 122,8, 119,7, 83,7, 79,8, 49,5, 28,4, 24,8.

50 Procedimiento general para la preparación de 4-(4-(6-cloro-5-fenilpiridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo; 4-(4-(6-cloro-5-(3-metoxi-4-(propilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (19k), Procedimiento K.

55 A una mezcla de 14k (31,0 mg, 0,07 mmol), 18 (31,6 mg, 0,08 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12,8 mg, 0,01 mmol) se añadió DME anhidro (2 ml) bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió Na₂CO₃ 1 M (0,15 ml, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 30:70) para producir 19k (35,6 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,56 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,80 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,62 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,07-7,05 (2 H, m), 7,00 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,93 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,61-3,59 (4 H, m), 3,22-3,21 (4 H, m), 3,12-3,08 (2 H, m), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,04 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,6, 151,3, 148,2, 147,2, 145,9, 137,1, 135,8, 135,5, 134,0, 127,7, 127,0, 126,5, 122,3, 119,1, 116,2, 111,9, 80,0, 56,0, 53,4, 48,6, 28,3, 17,2, 12,8.

65 4-(4-(6-cloro-5-(3-metoxi-5-(metilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191aa)

- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 60:40) para dar 191aa (83 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,56 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,53 (1 H, br), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,98 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,95-6,94 (1 H, m), 6,91 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,81-6,80 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,60-3,58 (4 H, m), 3,21-3,19 (4 H, m), 3,08 (3 H, s), 1,48 (9 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 160,4, 154,7, 151,3, 147,0, 146,2, 139,8, 138,2, 137,1, 135,7, 135,6, 127,8, 126,8, 116,5, 113,2, 111,7, 105,8, 80,1, 55,6, 48,6, 39,4, 28,4.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-(etilsulfonamido)-5-metoxifenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191ba)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 45:55) para dar 191ba (99 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,47 (1 H, s), 6,99 (2 H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,94 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 6,78 (1 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,59-3,59 (4 H, m), 3,21-3,19 (6 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,39 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 160,4, 154,6, 151,3, 147,0, 146,2, 139,8, 138,3, 137,0, 135,7, 135,5, 127,8, 126,9, 116,5, 113,0, 111,4, 105,5, 80,0, 55,6, 55,5, 48,6, 45,9, 28,4, 8,22.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-metoxi-5-(propilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191ca)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 40:60) para dar 191ca (95 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,47 (1 H, br), 6,99 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (1 H, s), 6,90 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,78-6,77 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,60-3,58 (4 H, m), 3,21-3,19 (4 H, m), 3,16-3,13 (2 H, m), 1,91-1,84 (2 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,4, 154,7, 151,3, 147,0, 146,2, 139,8, 138,3, 137,0, 135,7, 135,5, 127,8, 126,9, 116,5, 112,9, 111,3, 105,5, 80,1, 55,5, 53,3, 48,6, 28,4, 24,8, 17,2, 12,8.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-metoxi-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191da)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 191da (79 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,49 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,37 (1 H, s), 6,99 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,95 (1 H, s), 6,92 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,76-6,75 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,60-3,58 (4 H, m), 3,39 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 3,21-3,20 (4 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,42 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,4, 154,6, 151,3, 147,0, 146,2, 139,7, 138,6, 137,0, 135,8, 135,5, 127,8, 126,9, 116,5, 112,9, 111,2, 105,4, 80,0, 55,5, 52,6, 48,6, 30,9, 28,4, 16,5.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-(ciclopropanosulfonamido)-5-metoxifenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191ea)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 191ea (76 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,50 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,01-6,96 (4 H, m), 6,92 (1 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,81 (1 H, t, *J* = 1,4 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,61-3,58 (4 H, m), 3,22-3,20 (4 H, m), 2,60-2,54 (1 H, m), 1,48 (9 H, s), 1,24-1,22 (2 H, m), 1,02-0,99 (2 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 160,3, 154,7, 151,3, 147,0, 146,2, 139,7, 138,1, 137,1, 135,7, 135,6, 127,8, 127,0, 116,5, 114,3, 111,9, 106,8, 80,1, 55,6, 48,6, 30,0, 28,4, 5,7.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-metoxi-5-(2-metilpropilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (191fa)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 50:50) para dar 191fa (79 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,49 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,38 (1 H, s), 6,99 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92-6,91 (1 H, m), 6,89-6,88 (1 H, d, *J* = 2,3, 1,7 Hz), 6,78-6,77 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,61-3,59 (4 H, m), 3,21-3,20 (4 H, m), 3,07 (2 H, d, *J* = 6,9 Hz), 2,32 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,48 (9 H, s), 1,09 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,4, 154,7, 151,3, 147,0, 146,2, 139,8, 138,3, 137,0, 135,7, 135,5, 127,8, 126,9, 116,5, 112,8, 111,3, 105,3, 80,0, 59,3, 55,5, 48,6, 28,4, 24,8, 22,5.
- 4-(4-(6-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxi-5-(propilsulfonamido)fenil)piridin-3-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (19pa)
- Procedimiento K; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80) para dar 19pa (69 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,57 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,82 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,51 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,39 (1 H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,07 (1 H, dd, *J* = 6,6, 1,7 Hz), 7,03, 7,02 (1 H, d, *J* = 2,3, 1,7 Hz), 7,01-6,99 (3 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,61-3,59 (4 H, m), 3,21 (4 H, br), 1,49 (9 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 154,6, 153,9 (d, *J*_{CF} = 248,6 Hz), 151,4, 147,0, 146,4, 137,0, 136,4 (d, *J*_{CF} = 12,3 Hz), 135,7, 134,6, 133,0 (d, *J*_{CF} = 8,6 Hz), 131,0 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz), 127,8, 126,9, 116,5, 114,8 (d, *J*_{CF} = 2,5 Hz), 113,4 (d, *J*_{CF} = 20,9 Hz), 80,0, 61,6 (d, *J*_{CF} = 7,4 Hz), 53,6, 48,6, 28,4, 17,2, 12,9.

N-(3-(2-Cloro-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)etanosulfonamida (CSLP14)

5 A una solución de 191ba (24,8 mg, 0,04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de inactivarse con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), se añadieron CH₂Cl₂ y las capas se separaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 10:90) para dar CSLP14 (18,4 mg, 90 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,58 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (1 H, s), 6,88 (1 H, s), 6,80 (1 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,27-3,25 (4 H, m), 3,21 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 3,11-3,09 (4 H, m), 1,40 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,5, 151,8, 146,9, 146,3, 140,0, 138,2, 137,0, 135,7, 135,6, 127,7, 126,5, 116,1, 113,1, 111,5, 105,6, 55,6, 49,4, 46,0, 45,8, 8,3.

15 Procedimiento general para la preparación de 1-(4-(6-metil-5-fenilpiridin-3-il)fenil)piperazinas; N-(2-metoxi-4-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)propano-1-sulfonamida (CSLP1), Procedimiento L.

20 A una mezcla de 19k (35,0 mg, 0,06 mmol), K₂CO₃ (16,0 mg, 0,12 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,4 mg, 0,01 mmol) se le añadió 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml) y trimetilboraxina (0,03 ml, 0,23 mmol) bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 20:80 a 70:30) para producir el producto de piridina metilada y después se añadieron CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de inactivarse con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), se añadieron CH₂Cl₂ y las capas se separaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP1 (24,7 mg, 89 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,70 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (2 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,24-3,22 (4 H, m), 3,11-3,07 (5 H, m), 2,53 (3 H, s), 1,88 (2 H, sex, J = 7,8 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,3 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 153,5, 151,3, 148,6, 145,8, 136,8, 136,0, 134,8, 133,7, 128,3, 127,6, 125,7, 122,0, 119,6, 116,2, 111,5, 55,9, 53,3, 49,6, 45,7, 23,0, 17,2, 12,9; Pureza (procedimiento A) > 99 %, t_R = 14,8 minutos.

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)metanosulfonamida (CSLP2)

35 Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/ CH₂Cl₂, 5:95 a 20:80) para dar CSLP2 (81 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,71 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,50 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 6,70 (1 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,24-3,22 (4 H, m), 3,09-3,07 (7 H, m), 2,52 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,6, 153,3, 151,4, 146,0, 142,6, 138,2, 135,9, 134,6, 133,7, 128,2, 127,6, 116,2, 113,0, 111,5, 105,1, 55,6, 49,6, 45,8, 39,6, 22,9; Pureza (procedimiento A) 98 %, t_R = 13,2 minutos.

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (CSLP9)

45 Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 a 20:80) para dar CSLP9 (86 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,69 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 6,92 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 6,84-6,83 (1 H, m), 6,68 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 4,87 (1 H, br), 3,83 (3 H, s), 3,26-3,24 (4 H, m), 3,14-3,11 (4 H, m), 2,59-2,53 (1 H, m), 2,51 (1 H, s), 1,22-1,18 (2 H, m), 1,01-0,96 (2 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 160,3, 153,4, 151,1, 145,9, 142,1, 138,4, 136,0, 134,6, 133,7, 128,4, 127,6, 116,4, 114,0, 111,4, 106,0, 55,5, 49,1, 45,4, 30,0, 22,9, 5,6; Pureza (procedimiento A) 97 %, t_R = 14,3 minutos.

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)propano-1-sulfonamida (CSLP10)

55 Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 a 20:80) para dar CSLP10 (65 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,71 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (1 H, t, J = 2,3 Hz), 6,75 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 6,68 (1 H, t, J = 2,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,23-3,21 (4 H, m), 3,15-3,12 (2 H, m), 3,08-3,06 (4 H, m), 2,52 (3 H, s), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,6, 153,3, 151,4, 146,0, 142,6, 138,2, 135,9, 134,6, 133,8, 128,2, 127,6, 116,2, 112,8, 111,2, 105,8, 55,5, 53,5, 49,8, 45,9, 22,9, 17,3, 12,9; Pureza (procedimiento A) 98 %, t_R = 14,3 minutos.

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)etanosulfonamida (CSLP15)

65 Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 20:80) para dar CSLP15 (62 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,70 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1 H,

d, $J = 1,8$ Hz), 7,51 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,31-3,28 (4 H, m), 3,22-3,16 (6 H, m), 2,52 (3 H, s), 1,40 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) 160,6, 153,4, 151,0, 146,1, 142,5, 138,2, 135,9, 134,7, 133,7, 128,7, 127,7, 116,5, 112,8, 111,2, 104,8, 55,6, 49,0, 46,1, 45,3, 22,9, 8,3; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 13,9$ minutos.

5

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)propano-2-sulfonamida (CSLP16)

10

Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP16 (96 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,62 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,81 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,58 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,91 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,84, (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,70 (1 H, t, $J = 1,2$ Hz), 3,82 (3 H, s), 3,35-3,29 (1 H, m), 3,23-3,21 (4 H, m), 3,02-3,00 (4 H, m), 2,48 (3 H, s), 1,35 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,2, 154,1, 153,0, 145,9, 143,0, 141,2, 138,5, 136,3, 135,9, 129,1, 128,6, 117,6, 113,4, 111,2, 105,6, 56,0, 53,5, 50,3, 46,3, 22,4, 16,7; Pureza (procedimiento B) 98 %, $t_R = 15,8$ min.

15

N-(3-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (CSLP17)

20

Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP17 (83 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,71 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,84 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,74 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,69-6,68 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,28-3,26 (4 H, m), 3,13-3,11 (4 H, m), 3,05 (2 H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,52 (3 H, s), 2,32 (1 H, sep, $J = 6,9$ Hz), 1,10 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 160,6, 153,6, 150,6, 146,0, 142,5, 138,3, 135,9, 134,7, 133,6, 129,2, 127,7, 116,8, 112,7, 111,1, 104,7, 59,5, 55,6, 48,2, 44,6, 24,9, 22,9, 22,5; Pureza (procedimiento A) 99 %, $t_R = 15,8$ minutos.

25

N-(3-Fluoro-2-metoxi-5-(2-metil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)fenil)propano-1-sulfonamida (CSLP53)

30

Procedimiento L; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 10:90) para dar CSLP53 (90 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz) 8,71 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,63 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,50 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,34 (1 H, s), 70,1 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,88 (1 H, dd, $J = 11,7$, 1,4 Hz), 4,08 (3 H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,23-3,22 (4 H, m), 3,12-3,10 (2 H, m), 3,08-3,06 (4 H, m), 2,53 (3 H, s), 1,87 (2 H, sex, $J = 7,6$ Hz), 1,04 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz) 154,1 (d, $J_{\text{CF}} = 246,9$ Hz), 153,3, 151,5, 146,2 (d, $J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz), 135,9 (d, $J_{\text{CF}} = 10,4$ Hz), 135,8 (d, $J_{\text{CF}} = 8,9$ Hz), 134,8, 134, 6, 133,9, 131,0 (d, $J_{\text{CF}} = 5,9$ Hz), 128,1, 127,6, 116,2, 114,8, 113,1 (d, $J_{\text{CF}} = 20,7$ Hz), 61,6, 53,8, 49,8, 45,9, 23,0, 17,2, 12,9; Pureza (procedimiento A) 97 %, $t_R = 15,4$ minutos.

35

Procedimiento general para la preparación de 3-fenil-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-aminas; N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)metanosulfonamida (CSLP3), Procedimiento M.

40

A una mezcla de 141ab (26,0 mg, 0,07 mmol), 18 (29,8 mg, 0,08 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,4 mg, 0,01 mmol) se añadió DME anhidro (1,5 ml) bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió Na_2CO_3 1 M (0,14 ml, 0,14 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de inactivarse mediante la adición de agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 30:70 a 70:30) para proporcionar el producto de acoplamiento, luego se añadieron CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) y ácido trifluoroacético (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de inactivarse con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml), se añadió CH_2Cl_2 y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10:90 a 30:70) para dar CSLP3 (9,9 mg, 31 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (1 H, s), 6,89 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,83 (1 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,30-3,27 (4 H, m), 3,17-3,15 (4 H, m), 3,02 (3 H, s); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 162,6, 156,4, 151,6, 144,9, 141,5, 141,4, 137,4, 131,2, 128,3, 127,8, 123,1, 118,1, 113,5, 111,2, 106,3, 66,9, 56,0, 45,7, 39,4; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 13,2$ minutos.

55

N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP6)

60

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP6 (49 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,87 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,81 (1 H, t, $J = 1,7$ Hz), 3,83 (3 H, s), 3,33-3,29 (4 H, m), 3,22-3,20 (4 H, m), 3,14-3,10 (2 H, m), 1,82 (2 H, sex, $J = 7,4$ Hz), 1,02 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 161,2, 154,2, 150,8, 145,1, 140,5, 139,1, 136,0, 129,1, 127,7, 126,9, 120,9, 116,4, 112,3, 110,1, 105,1, 55,6, 53,7, 50,0, 45,9, 17,3, 12,9; Pureza (procedimiento A) 99 %, $t_R = 14,6$ minutos.

65

N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)etanosulfonamida (CSLP7)

- Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP7 (30 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,15 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,61 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,47 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,88 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,80 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,25-3,23 (4 H, m), 3,16 (2 H, q, *J* = 7,4 Hz), 3,10-3,08 (4 H, m), 1,32 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 162,6, 156,3, 151,8, 144,9, 141,5, 137,4, 130,9, 128,4, 127,8, 123,1, 118,0, 113,2, 110,9, 106,0, 55,9, 50,0, 46,6, 46,0, 8,5; Pureza (procedimiento A) 97 %, *t_R* = 13,7 minutos.
- 5 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (CSLP8)
- 10 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP8 (31 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,14 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,60 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,45 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,02 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (1 H, s), 6,89 (1 H, s), 6,78 (1 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,37-3,30 (1 H, m), 3,21-3,19 (4 H, m), 3,06-3,04 (4 H, m), 1,35 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 162,5, 156,3, 152,0, 144,9, 141,7, 141,4, 137,4, 130,8, 128,4, 127,7, 123,1, 118,0, 113,0, 110,7, 105,9, 55,9, 53,4, 50,3, 46,2, 16,7; Pureza (procedimiento A) >99 %, *t_R* = 14,3 minutos.
- 15 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)ciclopropanosulfonamida (CSLP11)
- 20 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP11 (34 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,15 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,45 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,02 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,95 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 6,82 (1 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,18-3,16 (4 H, m), 3,01-2,99 (4 H, m), 2,64-2,61 (1 H, m), 1,10-1,07 (2 H, m), 0,99-0,97 (2 H, m); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 162,4, 156,2, 152,2, 144,9, 141,5, 141,2, 137,4, 130,6, 128,5, 127,7, 123,1, 117,9, 114,3, 111,2, 107,1, 56,0, 50,7, 46,3, 30,6, 5,8; Pureza (procedimiento A) 97 %, *t_R* = 13,9 minutos.
- 25 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (CSLP12)
- 30 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP12 (29 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,15 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,61 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,46 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,90 (1 H, s), 6,87 (1 H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,81 (1 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,22-3,20 (4 H, m), 3,06-3,03 (6 H, m), 2,24 (1 H, sep, *J* = 6,9 Hz), 1,07 (6 H, d, *J* = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 162,6, 156,3, 152,0, 144,9, 141,5, 141,4, 137,4, 130,8, 128,4, 127,8, 123,1, 118,0, 113,2, 110,8, 106,0, 59,9, 56,0, 50,3, 46,2, 26,1, 22,8; Pureza (procedimiento A) 99 %, *t_R* = 15,6 minutos.
- 35 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP18)
- 40 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP18 (39 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,12 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,56 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,46 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,32 (1 H, dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz), 7,16 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,03 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,21-3,19 (4 H, m), 3,06-3,03 (6 H, m), 1,84 (2 H, sex, *J* = 8,0 Hz), 1,01 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 156,5, 152,7, 152,0, 144,4, 137,5, 131,6, 130,9, 128,6, 127,9, 127,8, 127,7, 125,7, 122,9, 118,0, 113,0, 56,5, 54,6, 50,4, 46,2, 18,3, 13,2; Pureza (procedimiento A) 98 %, *t_R* = 14,1 minutos.
- 45 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP19)
- 50 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP19 (30 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,19 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,54 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,50 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,08 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,04 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 6,73 (1 H, d, *J* = 2,9 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,41-3,39 (4 H, m), 3,35-3,32 (4 H, m), 3,16-3,13 (2 H, m), 2,09 (3 H, s), 1,88 (2 H, sex, *J* = 8,0 Hz), 1,07 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 159,7, 156,6, 150,8, 145,0, 140,3, 138,4, 137,6, 131,8, 127,9, 127,6, 125,4, 123,4, 118,4, 114,5, 112,6, 55,9, 55,2, 48,1, 45,0, 18,4, 14,7, 13,2; Pureza (procedimiento B) 99 %, *t_R* = 15,9 minutos.
- 55 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)bencenosulfonamida (CSLP20)
- 60 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP20 (24 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,23 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,85 (2 H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,55 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,47 (2 H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,43 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,38 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,95 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,78 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,74 (1 H, s), 6,69 (1 H, s), 4,55 (2 H, br), 3,78 (3 H, s), 3,19-3,17 (4 H, m), 3,08-3,06 (4 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 160,9, 154,2, 150,8, 144,9, 140,0, 139,1, 138,6, 135,9, 133,1, 129,1, 129,0, 127,6, 127,3, 126,9, 120,8, 116,4, 113,4, 111,2, 106,4, 55,5, 50,0, 45,9; Pureza (procedimiento A) 97 %, *t_R* = 15,7 minutos.
- 65 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida (CSLP21)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP21 (50 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,24 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,96 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 2,9 Hz), 3,78 (3 H, s), 3,22-3,20 (4 H, m), 3,09-3,05 (6 H, m), 2,05 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 158,4, 154,3, 150,4, 144,6, 138,9, 136,6, 136,2, 129,4, 127,0, 126,8, 121,3, 121,2, 116,6, 112,9, 109,0, 55,4, 49,4, 45,1, 40,0, 13,9; Pureza (procedimiento A) 99 %, t_R = 13,1 minutos.

N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-etoxifenil)propano-2-sulfonamida (CSLP22)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP22 (37 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 600 MHz) 8,14 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (2 H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,88 (1 H, t, J = 2,1 Hz), 6,76 (1 H, s), 4,05 (2 H, q, J = 6,9 Hz), 3,35-3,32 (1 H, m), 3,24-3,22 (4 H, m), 3,11-3,09 (4 H, m), 1,39 (3 H, t, J = 6,9 Hz), 1,34 (6 H, d, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 161,8, 156,3, 151,8, 144,9, 141,7, 141,3, 137,4, 130,9, 128,3, 127,8, 123,2, 118,0, 112,9, 111,2, 106,4, 64,8, 53,4, 49,3, 45,9, 16,7, 15,1; Pureza (procedimiento A) 95 %, t_R = 15,2 minutos.

N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)-1-fenilmetanosulfonamida (CSLP24)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP24 (29 %) como un sólido marrón; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,16 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,32-7,29 (5 H, m), 7,08 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,81-6,80 (1 H, m), 6,79-6,77 (2 H, m), 4,47 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,31-3,29 (4 H, m), 3,19-3,17 (4 H, m); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 162,5, 156,4, 151,5, 144,9, 141,7, 141,2, 137,5, 132,2, 131,3, 130,7, 129,6, 129,5, 128,2, 127,9, 123,2, 118,2, 112,9, 110,7, 105,6, 58,6, 55,9, 49,6, 45,7; Pureza (procedimiento A) 95 %, t_R = 15,9 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)propano-2-sulfonamida (CSLP25)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP25 (39 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,17 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,43 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,01 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 2,8 Hz), 3,77 (3 H, s), 3,37 (1 H, sep, J = 6,9 Hz), 3,21-3,18 (4 H, m), 3,06-3,03 (4 H, m), 2,09 (3 H, s), 1,39 (6 H, d, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz) 159,6, 156,4, 151,9, 144,9, 140,3, 138,8, 137,5, 130,8, 127,9, 127,7, 125,0, 123,4, 118,0, 114,1, 112,2, 55,9, 54,6, 50,2, 46,1, 17,0, 16,9, 14,8; Pureza (procedimiento A) 98 %, t_R = 14,3 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP26)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP26 (39 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,13 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,01 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 3,19-3,17 (4 H, m), 3,13-3,10 (2 H, m), 3,21-3,18 (4 H, m), 3,04-3,02 (4 H, m), 2,40 (3 H, s), 1,89-1,81 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 156,4, 152,0, 144,7, 137,6, 137,5, 137,3, 134,5, 133,0, 128,5, 127,7, 126,9, 122,8, 117,9, 55,4, 50,4, 46,2, 18,4, 18,3, 13,2; Pureza (procedimiento A) 99 %, t_R = 14,5 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-2-sulfonamida (CSLP28)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP28 (33 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 8,25 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,44 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,00-6,97 (3 H, m), 4,68 (2 H, br), 3,94 (3 H, s), 3,34-3,23 (5 H, m), 3,13-3,12 (4 H, m), 1,40 (6 H, d, J = 6,9 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 154,6, 150,4, 148,2, 144,7, 136,1, 131,0, 129,7, 127,6, 127,2, 127,0, 124,9, 120,8, 119,9, 116,6, 111,2, 56,0, 52,9, 49,6, 45,5, 16,5; Pureza (procedimiento B) >99 %, t_R = 15,2 minutos.

N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-isopropoxifenil)propano-2-sulfonamida (CSLP29)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP29 (37 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 8,21 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,50-7,47 (3 H, m), 6,97 (2 H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 6,71 (1 H, s), 5,64 (2 H, br), 4,61 (1 H, sep, J = 6,3 Hz), 3,39-3,33 (1 H, m), 3,12-3,10 (4 H, m), 2,93-2,91 (4 H, m), 1,28-1,24 (12 H, m); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) 159,3, 150,2, 144,5, 139,9, 139,6, 136,1, 129,6, 127,4, 126,9, 121,3, 116,7, 111,7, 111,6, 106,5, 70,2, 52,6, 49,1, 45,0, 21,9, 16,4; Pureza (procedimiento A) >99 %, t_R = 17,0 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (CSLP31)

- Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP31 (46 %) como un sólido amarillo ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,30 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,46-7,44 (3 H, m), 7,37-7,32 (3 H, m), 7,28-7,26 (2 H, m), 7,20 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,98 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,64 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 4,46 (2 H, s), 4,41 (2 H, br), 3,80 (3 H, s), 3,26-3,24 (4 H, m), 3,13-3,11 (4 H, m), 1,75 (3 H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 158,6, 154,4, 150,5, 145,1, 139,1, 137,2, 135,9, 130,6, 129,4, 129,0, 128,9, 128,4, 127,1, 126,9, 121,0, 118,6, 116,6, 111,8, 105,7, 57,8, 55,5, 49,4, 45,4, 13,4; Pureza (procedimiento B) 98 %, *t_R* = 17,1 minutos.
- 5 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (CSLP32)
- 10 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP32 (6 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) 8,87 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,52-7,49 (3 H, m), 7,27 (1 H, s), 7,04 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,92 (1 H, s), 3,73 (3 H, s), 3,67-3,33 (4 H, m), 3,22 (4 H, br); HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄F₃N₅O₃S 508,1613; se encontraron 508,1625.
- 15 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-cloro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP35)
- Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP35 (62 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,16 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,60 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,57 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,46 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,31 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,03 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,93 (3 H, s), 3,27-3,25 (4 H, m), 3,20-3,12 (6 H, m), 1,86 (2 H, sex, *J* = 8,0 Hz), 1,03 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 156,4, 151,6, 148,2, 145,3, 137,6, 136,2, 134,7, 130,9, 129,7, 128,4, 127,8, 127,2, 122,0, 121,6, 118,1, 61,7, 55,4, 49,6, 45,8, 18,4, 13,2; Pureza (procedimiento B) 96 %, *t_R* = 16,4 minutos.
- 20 (N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (CSLP36)
- 25 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP36 (39 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,10 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,57 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,48 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,45-7,40 (3 H, m), 7,10 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,02 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,28 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,22-3,20 (4 H, m), 3,08-3,06 (4 H, m), 2,94-2,90 (2 H, m), 1,77-1,69 (2 H, m), 0,97 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 158,4, 156,6, 151,8, 144,2, 137,5, 131,1, 131,0, 130,8, 130,5, 128,5, 128,0, 127,7, 123,3, 118,0, 112,2, 56,1, 55,2, 50,1, 46,0, 42,8, 18,4, 13,3; Pureza (procedimiento B) 98 %, *t_R* = 15,8 minutos.
- 30 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP37)
- 35 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP37 (52 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,13 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,58 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,44-7,40 (3 H, m), 7,10 (1 H, dd, *J* = 12,0, 2,3 Hz), 7,00 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,01 (3 H, d, *J* = 1,7 Hz), 3,19-3,17 (4 H, m), 3,14-3,11 (2 H, m), 3,04-3,02 (4 H, m), 1,88-1,81 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 156,8 (d, *J_{CF}* = 246,1 Hz), 156,2, 152,0, 145,1, 140,1 (d, *J_{CF}* = 13,5 Hz), 137,5, 134,6 (d, *J_{CF}* = 9,8 Hz), 133,6 (d, *J_{CF}* = 4,9 Hz), 130,6, 128,4, 127,7, 121,8, 119,6, 117,9, 114,4, 62,1 (d, *J_{CF}* = 7,4 Hz), 55,0, 50,3, 46,1, 18,4, 13,2; Pureza (procedimiento B) 98 %, *t_R* = 15,9 minutos.
- 40 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (CSLP38)
- 45 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP38 (40 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,16 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,60 (1 H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,44 (2 H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,13 (1 H, s), 7,07 (1 H, dt, *J* = 10,3, 2,1 Hz), 7,02 (2 H, d, *J* = 8,9 Hz), 6,98 (1 H, dt, *J* = 10,0, 2,1 Hz), 3,21-3,19 (4 H, m), 3,16-3,13 (2 H, m), 3,06-3,04 (4 H, m), 1,85-1,79 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 165,0 (d, *J_{CF}* = 245,4 Hz), 156,2, 152,0, 145,4 (d, *J_{CF}* = 5,9 Hz), 142,4 (d, *J_{CF}* = 11,8 Hz), 142,3 (d, *J_{CF}* = 8,9 Hz), 137,5, 130,6, 128,4, 127,7, 122,0, 117,9, 116,4, 111,7 (d, *J_{CF}* = 23,7 Hz), 106,6 (d, *J_{CF}* = 26,6 Hz), 54,3, 50,2, 46,1, 18,4, 13,1; Pureza (procedimiento B) >99 %, *t_R* = 15,9 minutos.
- 50 N-(3-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-5-clorofenil)propano-1-sulfonamida (CSLP39)
- 55 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP39 (51 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,16 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,70 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,62-7,61 (2 H, m), 7,48 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,45 (1 H, dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz), 7,05 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,31-3,28 (4 H, m), 3,15-3,12 (6 H, m), 1,92-1,84 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 150 MHz) 155,2, 150,0, 144,5, 135,4, 135,2, 135,1, 129,7, 128,3, 128,1, 127,9, 126,4, 126,2, 125,4, 118,7, 115,8, 54,0, 48,2, 44,8, 17,1, 12,8; Pureza (procedimiento B) 99 %, *t_R* = 15,8 minutos.
- 60 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-cloro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP40)
- 65 Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 a 15:85) para dar CSLP40 (40 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,17 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,63 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,50 (2 H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,45 (2 H, d, *J* = 1,7 Hz), 7,07 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,36-3,33 (4 H, m), 3,27-

3,24 (4 H, m), 3,15-3,12 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 1,90-1,82 (2 H, m), 1,05 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 150 MHz) 156,5, 151,2, 145,4, 138,7, 138,3, 137,6, 137,1, 133,3, 131,3, 128,5, 128,4, 127,9, 126,3, 121,5, 118,2, 55,4, 45,3, 18,4, 15,8, 15,7, 13,2; Pureza (procedimiento B) 98 %, $t_R = 16,7$ minutos.

5 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP41)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10:90 a 15:85) para dar CSLP41 (53 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,16 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,63 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,47 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (1 H, s), 7,14 (1 H, dd, $J = 9,7, 1,2$ Hz), 7,04 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,23-3,21 (4 H, m), 3,15-3,12 (2 H, m), 3,08-3,06 (4 H, m), 2,31 (3 H, d, $J = 1,7$ Hz), 1,90-1,82 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 163,1 (d, $J_{\text{CF}} = 236,3$ Hz), 156,3, 152,0, 145,2, 139,3 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 138,3 (d, $J_{\text{CF}} = 9,8$ Hz), 137,5, 130,7, 128,5, 127,8, 122,5, 121,9, 121,8 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 118,0, 114,1 (d, $J_{\text{CF}} = 23,4$ Hz), 55,3, 50,2, 46,1, 18,4, 13,2, 10,2 (d, $J_{\text{CF}} = 4,9$ Hz); Pureza (procedimiento B) >99 %, $t_R = 15,9$ minutos.

15 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-metoxi-3-metilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP42)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10:90 a 15:85) para dar CSLP42 (53 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 600 MHz) 8,13 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,59 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,11 (1 H, s), 7,03 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 3,82 (3 H, s), 3,24-3,23 (4 H, m), 3,18-3,16 (2 H, m), 3,11-3,09 (4 H, m), 2,36 (3 H, s), 1,86 (2 H, sex, $J = 7,6$ Hz), 1,03 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 150 MHz) 156,4, 151,8, 150,8, 144,6, 137,5, 135,1, 133,9, 132,7, 131,0, 128,7, 128,4, 127,8, 123,0, 121,2, 118,0, 61,2, 55,2, 49,9, 45,9, 18,4, 16,4, 13,2; Pureza (procedimiento A) 97 %, $t_R = 15,1$ minutos.

25 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2,3-dimetoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP43)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP43 (49 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 600 MHz) 8,14 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,47 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,20 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,04 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,94 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 3,01 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,26-3,24 (4 H, m), 3,13-3,10 (6 H, m), 1,84 (2 H, sex, $J = 7,6$ Hz), 1,02 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 150 MHz) 156,4, 154,6, 151,7, 144,7, 141,2, 137,5, 134,8, 132,8, 131,1, 128,4, 127,8, 123,1, 118,1, 115,8, 110,6, 61,4, 56,6, 54,8, 49,7, 45,8, 18,4, 13,2; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 14,9$ minutos.

35 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2,3-dimetilfenil)propano-1-sulfonamida (CSLP45)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP45 (44 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,14 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,31 (1 H, s), 7,24 (1 H, s), 7,05 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,27-3,25 (4 H, m), 3,13-3,08 (6 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 1,90-1,84 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 156,5, 151,7, 144,6, 140,5, 137,4, 136,9, 136,7, 134,3, 131,0, 129,6, 128,4, 127,8, 125,7, 122,9, 118,0, 55,2, 49,9, 45,9, 20,8, 18,4, 14,7, 13,3; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 15,2$ minutos.

5-(4-(Piperazin-1-il)fenil)-3-(1-(propilsulfonil)indolin-6-il)piridin-2-amina (CSLP46)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 10:90) para dar CSLP46 (38 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) 8,27 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,47-7,43 (3 H, m), 7,29 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz), 6,98 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,66 (2 H, br), 4,09 (2 H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,22-3,18 (6 H, m), 3,09-3,04 (6 H, m), 1,94-1,86 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) 154,4, 150,7, 144,9, 143,0, 138,0, 136,1, 130,7, 129,4, 127,7, 127,0, 125,9, 123,6, 121,4, 116,5, 113,5, 51,3, 50,5, 49,9, 45,8, 27,8, 16,7, 13,1; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 15,4$ minutos.

5-(4-(Piperazin-1-il)fenil)-3-(4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)piridin-2-amina (CSLP47)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP47 (56 %) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,13 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,60 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,07-7,03 (3 H, m), 4,34 (2 H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,88 (2 H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,30-3,24 (6 H, m), 3,17-3,15 (4 H, m), 1,85 (2 H, sex, $J = 8,0$ Hz), 1,04 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz) 156,5, 152,0, 147,6, 144,4, 137,4, 131,4, 130,8, 128,5, 127,7, 126,9, 126,0, 124,1, 123,0, 119,5, 117,9, 66,2, 54,9, 50,4, 46,2, 45,2, 18,2, 13,2; Pureza (procedimiento A) >99 %, $t_R = 15,5$ minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2-hidroxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP48)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95 a 15:85) para dar CSLP48 (18 %) como un sólido amarillo; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 8,11 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,50-7,48 (3 H, m), 7,20 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,07 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,39-3,37

(4 H, m), 3,30-3,29 (4 H, m), 3,08-3,05 (2 H, m), 1,91-1,84 (2 H, m), 1,02 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_3S$ 468,2064; se encontraron 468,2071; Pureza (procedimiento A) 95 %, $t_R = 13,2$ minutos.

5 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2,3-dietoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP49)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP49 (38 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,25 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,46 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,24 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz), 6,99 7,57 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (1 H, s), 4,85 (2 H, br), 4,22 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,10 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,45 (4 H, br), 3,34 (4 H, br), 3,13-3,10 (2 H, m), 1,92-1,85 (2 H, m), 1,47 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,42 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,03 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{28}H_{38}N_5O_4S$ 540,2639; se encontraron 540,26450; Pureza (procedimiento A) 96 %, $t_R = 17,0$ minutos.

15 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2-metilfenil)bencenosulfonamida (CSLP51)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP51 (38 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,15 (1 H, s), 7,74 (2 H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,62 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,52 (1 H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,48-7,44 (3 H, m), 7,08 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,72 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,69 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 3,69 (3 H, s), 3,44-3,42 (4 H, m), 3,38-3,36 (4 H, m), 1,72 (3 H, s); ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz) 159,4, 156,4, 150,7, 144,9, 141,8, 140,1, 137,9, 137,5, 134,0, 131,8, 130,2, 128,2, 127,9, 127,6, 126,4, 123,2, 118,4, 115,4, 113,6, 55,8, 47,9, 44,9, 14,2; Pureza (procedimiento A) 99 %, $t_R = 15,9$ minutos.

25 N-(7-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)propano-1-sulfonamida (CSLP52)

Este compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento J seguido del procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP52 (37 %) como un sólido marrón claro; ¹H RMN (CD₃OD, 600 MHz) 8,12 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,12 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,85 (1 H, s), 4,38-4,37 (2 H, m), 4,32-4,31 (2 H, m), 3,36-3,34 (4 H, m), 3,27-3,25 (4 H, m), 3,09 (2 H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,86 (2 H, sex, $J = 7,6$ Hz), 1,03 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 150 MHz) 156,5, 151,1, 145,8, 144,6, 137,4, 137,3, 131,6, 131,5, 128,2, 128,0, 127,9, 122,8, 118,3, 117,7, 115,5, 66,0, 65,6, 54,7, 45,3, 30,7, 18,4, 13,2; Pureza (procedimiento A) 98 %, $t_R = 14,2$ minutos.

35 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-etoxi-2-metilfenil)-1-fenilmetanosulfonamida (CSLP54)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP54 (63 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,18 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,40-7,37 (2 H, m), 7,35-7,34 (3 H, m), 7,05 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,65 (1 H, d, $J = 2,9$ Hz), 4,48 (2 H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,97 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,31-3,29 (4 H, m), 3,19-3,17 (4 H, m), 1,93 (3 H, s), 1,37 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 158,1, 154,4, 150,3, 145,2, 139,0, 137,1, 135,9, 130,6, 129,7, 129,1, 128,9, 128,4, 127,1, 127,0, 121,0, 117,9, 116,8, 112,2, 105,6, 63,8, 57,6, 49,1, 45,2, 14,7, 13,3; Pureza (procedimiento A) >99 %, $t_R = 17,2$ minutos.

45 N-(5-(2-Amino-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-etoxi-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP56)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP56 (52 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) 8,24 (1 H, s), 7,70 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,10 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,91 (1 H, s), 4,08 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,88 (3 H, s), 3,30-3,29 (4 H, m), 3,18-3,17 (4 H, m), 2,74-2,69 (1 H, m), 2,67-2,62 (1 H, m), 1,46-1,42 (1 H, m), 1,41-1,36 (4 H, m), 0,77 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz); ¹³C RMN* (CD₃OD, 150 MHz) 156,7, 151,6, 151,0, 149,2, 145,2, 139,2, 131,0, 128,7, 128,6, 127,9, 127,8, 121,3, 118,1, 116,0, 113,7, 65,9, 56,6, 55,4, 45,6, 18,2, 15,1, 13,2; Pureza (procedimiento A) 95 %, $t_R = 14,5$ minutos.

*Uno de los picos de ¹³C RMN estaba oculto en los picos de CD₃OD debido a la baja concentración de la muestra.

55 3-(8-Fluoro-4-(propilsulfonil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-(4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina (CSLP57)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 a 15:85) para dar CSLP57 (50 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,15 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 10,9, 1,7$ Hz), 7,05 (2 H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,40 (2 H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,93 (2 H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,30-3,23 (6 H, m), 3,11-3,09 (2 H, m), 1,90-1,82 (2 H, m), 1,06 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz) 154,4, 152,1 (d, $J_{CF} = 246,1$ Hz), 150,6, 135,9, 134,6 (d, $J_{CF} = 13,5$ Hz), 129,7 (d, $J_{CF} = 7,4$ Hz), 129,4, 127,8, 127,0, 126,4, 119,8, 117,4, 116,5, 112,2 (d, $J_{CF} = 18,5$ Hz), 65,3, 55,0, 49,7, 45,6, 44,0, 17,1, 12,9; Pureza (procedimiento B) >99 %, $t_R = 16,8$ minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(3-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-3-fluoro-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP58)

Procedimiento M; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95 a 15:85) para dar CSLP58 (48 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) 8,18 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,30 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,15-7,13 (2 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,94 (1 H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 4,01 (3 H, d, J = 2,1 Hz), 3,28-3,27 (4 H, m), 3,15-3,11 (6 H, m), 1,89-1,82 (2 H, m), 1,04 (3 H, t, J = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CD₃OD, 150 MHz) 156,9, 156,8 (d, J_{CF} = 246,9 Hz), 153,3, 145,8, 140,2 (d, J_{CF} = 11,8 Hz), 140,0, 138,1, 134,5 (d, J_{CF} = 8,9 Hz), 133,6 (d, J_{CF} = 5,9 Hz), 130,8, 128,9, 121,7, 119,6, 119,5, 116,5, 115,6, 114,5 (d, J_{CF} = 19,2 Hz), 62,1 (d, J_{CF} = 7,4 Hz), 55,0, 50,1, 46,0, 18,4, 13,2; Pureza (procedimiento B) >99 %, t_R = 16,5 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(3-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP30)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 2,5: 97,5 a 5:95) para dar CSLP30 (60 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,32 (1 H, s), 8,08 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,66-7,60 (3 H, m), 7,24 (1 H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (1 H, s), 4,83 (2 H, br), 3,95 (3 H, s), 3,10-3,06 (5 H, m), 1,91-1,84 (2 H, m), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 155,9, 148,8, 145,6, 141,2, 139,8, 136,4, 131,2, 130,4, 130,0, 126,9, 125,6, 125,4, 124,8, 121,0, 120,3, 120,3, 111,4, 50,0, 53,7, 44,5, 17,2, 12,9; Pureza (procedimiento B) 96 %, t_R = 17,7 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(2-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP33)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 50:50 a 80:20) para dar CSLP33 (22 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,24 (1 H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,69-7,66 (3 H, m), 7,57 (1 H, td, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1 H, s), 4,84 (2 H, br), 3,93 (3 H, s), 3,11-3,08 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 1,87 (2 H, sex, J = 8,0 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 155,7, 148,6, 146,8, 140,4, 139,6, 138,3, 133,4, 133,2, 130,3, 129,0, 128,1, 126,8, 125,5, 125,0, 119,9, 119,3, 111,4, 56,0, 53,9, 43,5, 17,2, 12,8; Pureza (procedimiento B) 95 %, t_R = 18,0 minutos.

N-(5-(2-Amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il)-2-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP34)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 2,5:97,5 a 5:95) para dar CSLP34 (83 %) como un sólido amarillo; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,35 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,98 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,20-7,24 (1 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1 H, s), 4,84 (2 H, br), 3,95 (3 H, s), 3,09-3,06 (5 H, m), 1,88 (2 H, sex, J = 8,0 Hz), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 156,1, 148,8, 145,9, 143,7, 138,5, 136,4, 130,4, 128,1, 127,0, 126,8, 125,6, 125,3, 120,9, 120,2, 111,3, 56,0, 53,8, 44,6, 17,2, 12,9; Pureza (procedimiento B) 97 %, t_R = 17,5 minutos.

N-(3-(2-Amino-5-(3-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il)-5-metoxifenil)propano-1-sulfonamida (CSLP44)

Procedimiento J; purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 40:60 a 80:20) para dar CSLP44 (55 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 8,35 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,64-7,62 (2 H, m), 7,19 (1 H, s), 6,88 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 6,80 (1 H, s), 4,87 (2 H, br), 3,85 (3 H, s), 3,16-3,14 (2 H, m), 3,11 (3 H, s), 1,89 (2 H, sex, J = 7,6 Hz), 1,04 (3 H, t, J = 7,6 Hz); ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) 161,3, 155,6, 145,9, 141,3, 139,8, 139,6, 139,1, 136,3, 131,2, 130,1, 125,6, 125,5, 124,8, 121,0, 112,2, 110,5, 105,3, 55,6, 53,8, 44,5, 17,3, 12,9; Pureza (procedimiento B) 98 %, t_R = 17,4 minutos.

Ejemplo 2

Ensayo enzimático de proteína quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2)

La proteína RIPK2 recombinante (20 ng por reacción) se diluye en el tampón de reacción que consta de Tris 40 mM (pH 7,5); MgCl₂ 20 mM; 0,1 mg/ml de BSA; DTT 50 μM. Se añade proteína diluida a placas blancas de 384 pocillos de bajo volumen (2 μl/pocillo). Los inhibidores se diluyen en tampón de reacción (DMSO final 25 %), se añade 1 μl a cada pocillo y se incuban 5 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se inician mediante la adición de 2 μl de ATP 100 μM y 1 mg/ml de péptido repetido RS (SignalChem) en el tampón de reacción. Las placas se sellan con cubreobjetos de plástico y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. Las reacciones se detienen mediante la adición de 5 μl de reactivo ADP-Glo (Promega) y la reacción de generación de ADP se realiza durante 40 minutos a temperatura ambiente. La señal de luminiscencia se genera mediante la adición de 10 μl de reactivo de detección de quinasa (Promega) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las señales de luminiscencia se determinan utilizando un lector de placas de luminiscencia apropiado (tiempo de integración típico de 0,3-1 segundo). Para calcular el porcentaje de inhibición, la señal de fondo promedio se resta del pocillo de prueba y de los pocillos de señal máxima. Inhibición, % = (1- (señal de prueba/señal máxima)) * 100. Se determina el porcentaje de inhibición a una concentración especificada o se calculan los valores de IC₅₀ en base a un intervalo de dosis de concentraciones de inhibidor usando regresión no lineal en el software GraphPad Prism.

Ensayo enzimático de quinasas 2 tipo activina (ALK2)

La actividad inhibidora de la enzima se evaluó en un ensayo de enzima quinasas estándar incubando ALK2 humana con el sustrato proteico caseína (1 mg/ml) y γ -³³P ATP (10 μ M) en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba (10 nM-100 μ M). Después de 30 minutos se determinó la cantidad de ³³P-caseína. Se construyó un gráfico de concentración de inhibidor frente al % de actividad y, a partir de este gráfico, se determinó un valor de IC₅₀.

Ensayo de señalización de células NOD2.

Se siembran células HEK-Blue que expresan NOD2 humano y reportero NFkB-SAEP (Invivogen) en placas transparentes de 96 pocillos a 7,5 x10³ células por pocillo en 100 μ l de medio DMEM suplementado con FBS al 10 % y mezcla de antibiótico-antimicótico al 1 %. Se permite que las células se adhieran durante 48 horas en una incubadora de cultivo de tejidos con CO₂ al 5 % a 37 ° C. En la mañana del experimento, el medio de los pocillos se reemplaza con 100 μ l de medio de detección HEK-Blue (Invivogen). Las células se tratan con los inhibidores, se diluyen en DMSO (0,5 μ l por pocillo) durante 15 minutos en una incubadora de cultivo de tejidos con CO₂ al 5 % a 37 ° C. Después de eso, las células se estimulan mediante la adición de 1 ng/pocillo de L18-MDP (Invivogen). Las células se incuban en una incubadora de cultivo de tejidos con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 8 horas y se determina la absorbancia, correspondiente al SEAP en el medio, en un lector de placas Wallac3V (Perkin Elmer). Inhibición, % = (1-((señal de muestra-células no estimuladas y tratadas con DMSO)/(células tratadas con DMSO y estimuladas con L18-MDP - células no estimuladas y tratadas con DMSO))) $\times$ 100. Los valores de IC₅₀ se calculan en base a un intervalo de dosis de concentraciones de inhibidor mediante regresión no lineal en el software GraphPad Prism.

Inhibición de las actividades de las enzimas RIPK2 y ALK2 y señalización de células NOD2 por compuestos.

Se evaluó la capacidad de los compuestos preparados para inhibir las actividades enzimáticas de RIPK2 y ALK2 y la señalización celular de NOD2 utilizando los procedimientos descritos anteriormente. El porcentaje de inhibición a una concentración especificada o valores IC₅₀ para la inhibición de la enzima RIPK2 y la señalización celular NOD2 por los compuestos se muestran en la Tabla 1. Los valores IC₅₀ para la inhibición de la actividad enzimática ALK2 por los compuestos también se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Conc. (nM)	% de inhibición de RIPK2	IC ₅₀ (nM)		
			Enzima		HEKBlue
			RIPK2	ALK2	RIPK2
CSLP1	500	NI ^a	NI	NI	>1.000
CSLP2	250	39	>100	>10	>1.000
CSLP3			>10	>1	>100
CSLP6			>10	>1	> 100
CSLP7			>10		>100
CSLP8			>10	>1	>100
CSLP9	500	76			>1.000
CSLP10	500	84	>100	>10	>1.000
CSLP11			>10		>100
CSLP12			>10	>1	>100
CSLP14	500	86	>100	>10	>1.000
CSLP15	500	73	>100	>10	>1.000
CSLP16	500	85	>10	>100	>100
CSLP17	500	86	>10	>10	>1.000
CSLP18			>10	>1.000	>100

(continuación)

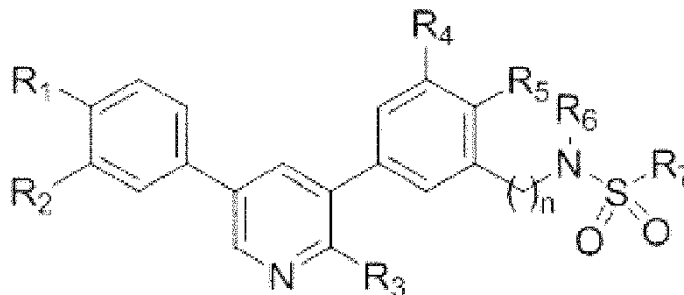
Compuesto	Conc. (nM)	% de inhibición de RIPK2	IC ₅₀ (nM)		
			Enzima		HEKBlue
			RIPK2	ALK2	RIPK2
CSLP19			NI	>100	>1.000
CSLP20			>1	>1	>10
CSLP21			NI	>100	>1.000
CSLP22			>10	>100	>10
CSLP24			>100	>1	>100
CSLP25			NI	>1.000	>1.000
CSLP26			>100	>1.000	>1.000
CSLP28			>10	>1.000	>100
CSLP29			>100	NI	>100
CSLP30			>100	>10.000	>1.000
CSLP31			NI	>10	>100
CSLP33			NI	NI	NI
CSLP34			>100	>10.000	>1.000
CSLP35			>10	>100	>10
CSLP36			>100	>100	>1.000
CSLP37			>10	>100	>10
CSLP38			>10	>10	>100
CSLP39			>10	>1.000	>1.000
CSLP40			>100	>100	>1.000
CSLP41			>100	NI	>100
CSLP42			>10	>100	>100
CSLP43			>10	>10	>1
CSLP44			>10	>100	>1.000
CSLP45			>100	>100	>100
CSLP46			>100	NI	>1.000
CSLP47			>10	NI	>1.000
CSLP48			>10	>100	>1.000
CSLP49			NI	NI	NI
CSLP51			NI	>1.000	>1.000
CSLP52			>100	NI	>1.000
CSLP53			>1.000	NI	>1.000
CSLP54			NI	>1.000	>1.000
CSLP55			>10	>10	>100

(continuación)

Compuesto	Conc. (nM)	% de inhibición de RIPK2	IC ₅₀ (nM)		
			Enzima		HEKBlue
			RIPK2	ALK2	RIPK2
CSLP56			NI	NI	NI
CSLP57			>100	>1.000	>100
CSLP58			>10	>100	>10
^a NI: no se observó inhibición.					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que demuestra actividad inhibidora de la proteína quinasa y que tiene una estructura de:



en la que R₁ es H o una amina;

R₂ es H o un grupo sulfona;

R₃ es H, Cl, Me, NH₂, NHMe o NMe₂;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de grupos donadores de electrones y grupos aceptores de electrones;

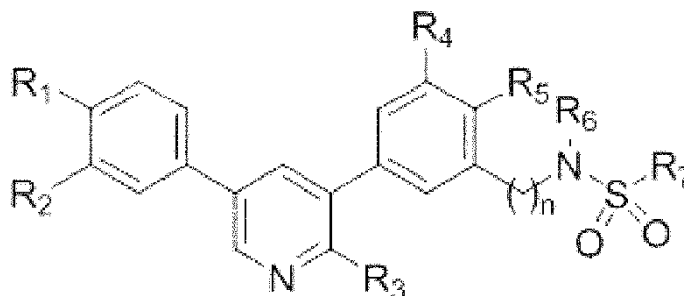
R₆ es H, Me o Et;

R₇ es un grupo alquilo, arilo o aralquilo;

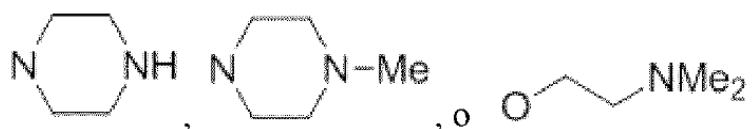
n es 0 o 1; y

en la que Me es metilo, Et es etilo.

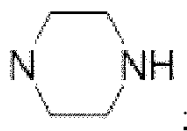
2. Un compuesto que demuestra actividad inhibidora de la proteína quinasa y que tiene una estructura de:



en la que R₁ es H,



R₂ es H, SO₂Me, SO₂i-Pr, SO₂CF₃, o



R₃ es H, Cl, Me, NH₂, NHMe, o NMe₂;

R₄ es H, F, Cl, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OPh, o OCF₃;

R₅ es H, Me, Et, Pr, i-Pr, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OCF₃, Cl, o F;

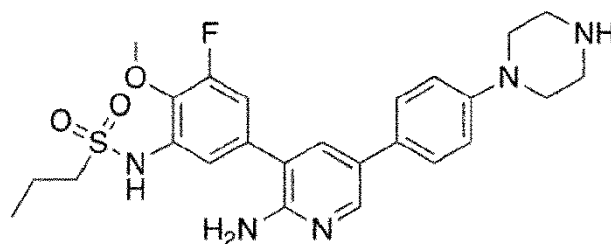
R₆ es H, Me, o Et;

R₇ es Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF₃, CF₂Et, CH₂Ph, o Ph;

n es 0 o 1; y

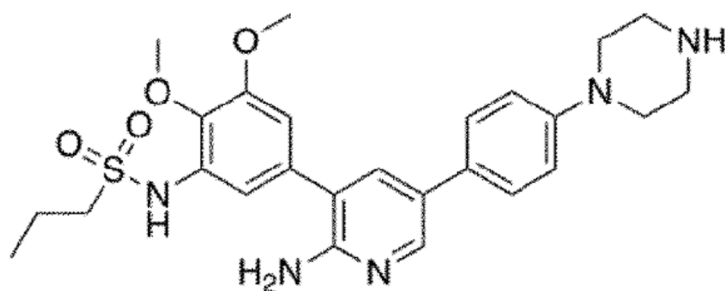
en la que Me es metilo, Et es etilo, i-Pr es isopropilo y Ph es fenilo.

3. El compuesto que demuestra la actividad inhibidora de la proteína quinasa de la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene una estructura de:

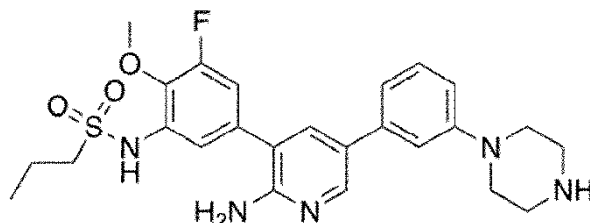


CSLP37

5



CSLP43

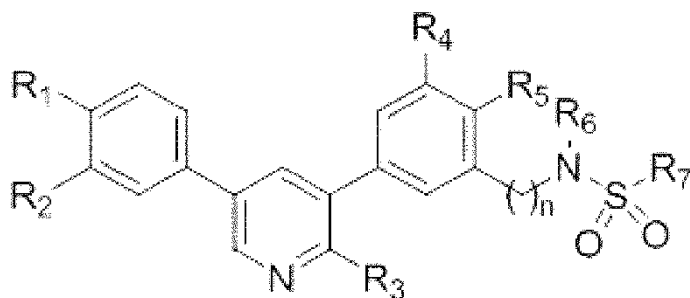


CSLP58

10 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, 2, o 3 y un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón, estabilizador o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 5. Una composición farmacéutica de la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, enfermedad ósea, enfermedad cardiovascular, cáncer o quemadura.

6. Un compuesto que demuestra actividad inhibidora de señalización celular NOD2 y que tiene una estructura de:



20

en la que R₁ es H o una amina;
R₂ es H o un grupo sulfona;

R₃ es H, Cl, Me, NH₂, NHMe o NMe₂;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de grupos donadores de electrones y grupos aceptores de electrones;

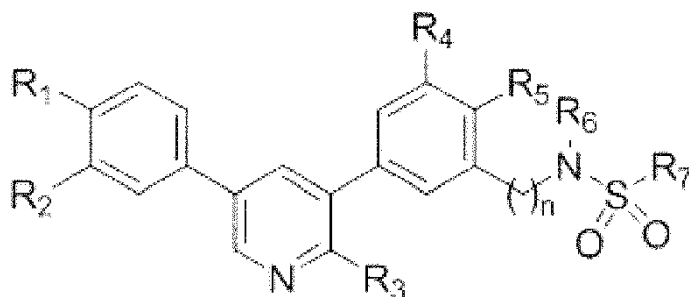
R₆ es H, Me o Et;

R₇ es un grupo alquilo, arilo o aralquilo;

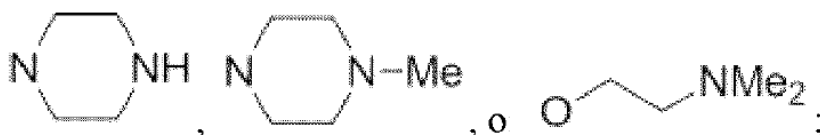
n es 0 o 1; y

en la que Me es metilo, Et es etilo.

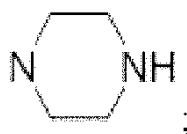
7. Un compuesto que demuestra actividad inhibidora de la señalización celular NOD2 y que tiene una estructura de:



en la que R₁ es H,



R₂ es H, SO₂Me, SO₂i-Pr, SO₂CF₃, o



R₃ es H, Cl, Me, NH₂, NHMe, o NMe₂;

R₄ es H, F, Cl, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OPh, o OCF₃;

R₅ es H, Me, Et, Pr, i-Pr, OMe, OEt, O-n-Pr, O-i-Pr, OCF₃, Cl, o F;

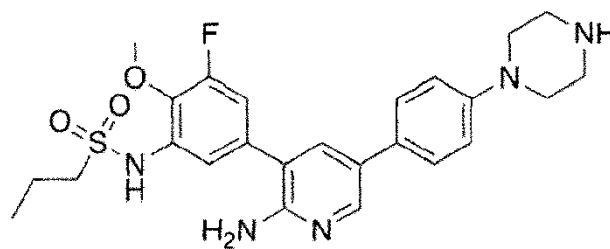
R₆ es H, Me, o Et;

R₇ es Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF₃, CF₂Et, CH₂Ph, o Ph;

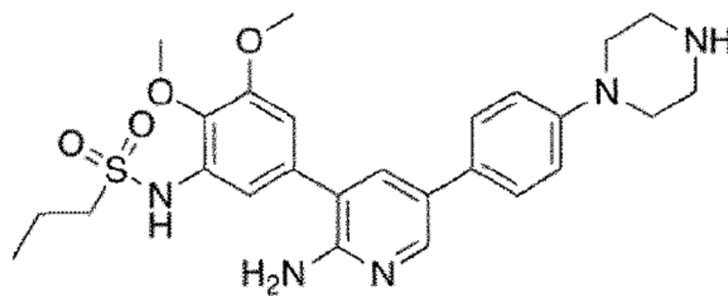
n es 0 o 1; y

en la que Me es metilo, Et es etilo, i-Pr es isopropilo y Ph es fenilo.

8. El compuesto que demuestra la actividad inhibidora de la señalización celular NOD2 de la reivindicación 7, en el que el compuesto tiene una estructura de:

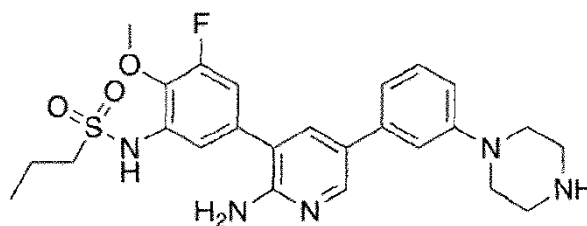


CSLP37



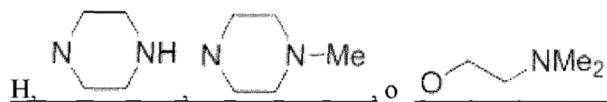
CSLP43

o



CSLP58

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 6, 7, u 8 y un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón, estabilizador o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 10. Composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, enfermedad ósea, enfermedad cardiovascular, cáncer o quemadura.
11. El compuesto que demuestra actividad inhibidora de la proteína quinasa de la reivindicación 1, en el que R_1 es



- 15 12. El compuesto que demuestra la actividad inhibidora de la señalización celular NOD2 de la reivindicación 6, en el que R_1 es H,

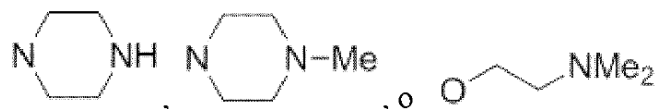


FIG. 1

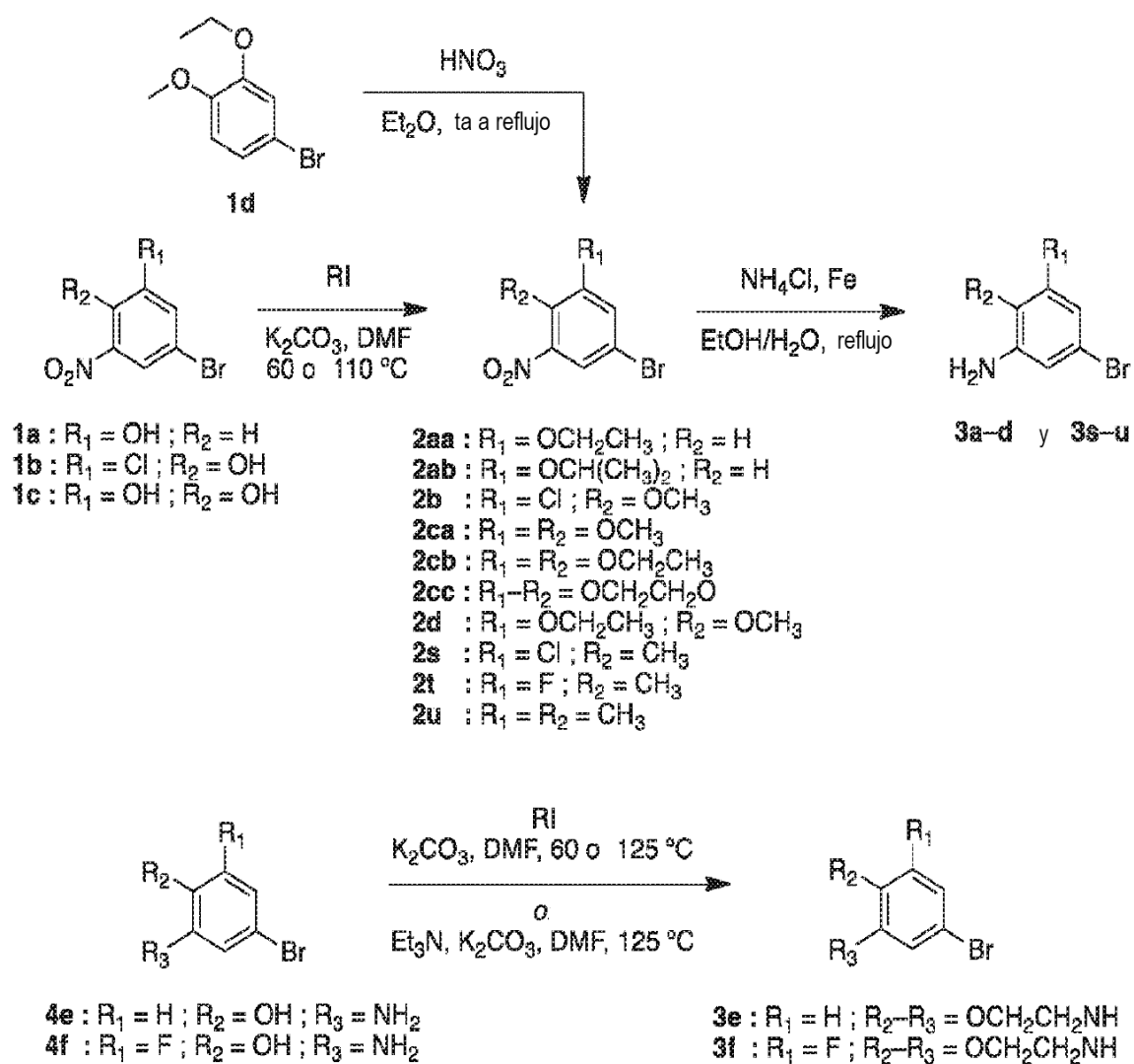


FIG. 2

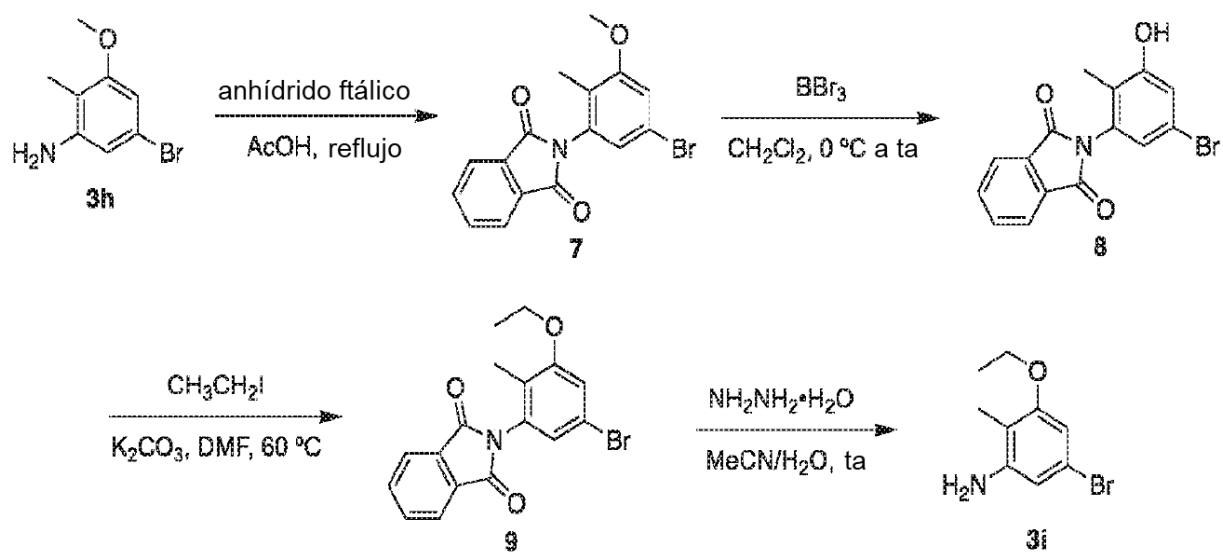
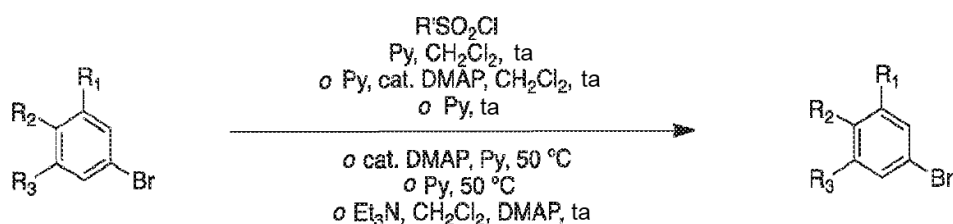


FIG. 3



- $3aa: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = H; R_3 = NH_2$
 $3ab: R_1 = OCH(CH_3)_2; R_2 = H; R_3 = NH_2$
 $3b: R_1 = Cl; R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3ca: R_1 = R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3cb: R_1 = R_2 = OCH_2CH_3; R_3 = NH_2$
 $3cc: R_1-R_2 = OCH_2CH_2O; R_3 = NH_2$
 $3d: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3e: R_1 = H; R_2-R_3 = OCH_2CH_2NH$
 $3f: R_1 = F; R_2-R_3 = OCH_2CH_2NH$
 $3h: R_1 = OCH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3i: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3k: R_1 = OCH_3; R_2 = NH_2; R_3 = H$
 $3l: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NH_2$
 $3m: R_1 = H; R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3n: R_1 = H; R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3o: R_1 = H; R_2 = OCH_3; R_3 = CH_2NH_2$
 $3p: R_1 = F; R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3q: R_1 = F; R_2 = H; R_3 = NH_2$
 $3r: R_1 = Cl; R_2 = H; R_3 = NH_2$
 $3s: R_1 = Cl; R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3t: R_1 = F; R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3u: R_1 = R_2 = CH_3; R_3 = NH_2$
 $3v: R_1 = CH_3; R_2 = OCH_3; R_3 = NH_2$
 $3w: R_1 = H; R_2-R_3 = CH_2CH_2NH$
 $6aa: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH(CH_3)_2$
 $6ab: R_1 = OCH(CH_3)_2; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH(CH_3)_2$
 $6b: R_1 = Cl; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6ca: R_1 = R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6cb: R_1 = R_2 = OCH_2CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6cc: R_1-R_2 = OCH_2CH_2O; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6d: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6e: R_1 = H; R_2-R_3 = OCH_2CH_2NSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6f: R_1 = F; R_2-R_3 = OCH_2CH_2NSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6ha: R_1 = OCH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6hb: R_1 = OCH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_3$
 $6hc: R_1 = OCH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH(CH_3)_2$
 $6hd: R_1 = OCH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2Bn$
 $6i: R_1 = OCH_2CH_3; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2Bn$
 $6k: R_1 = OCH_3; R_2 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3; R_3 = H$
 $6la: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_3$
 $6lb: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_2CH_3$
 $6lc: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6ld: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH(CH_3)_2$
 $6le: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH(CH_2)_2$
 $6lf: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_2CH(CH_3)_2$
 $6lg: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2Ph$
 $6lh: R_1 = OCH_3; R_2 = H; R_3 = NHSO_2Bn$
 $6ma: R_1 = H; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6mb: R_1 = H; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH(CH_3)_2$
 $6n: R_1 = H; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6o: R_1 = H; R_2 = OCH_3; R_3 = CH_2NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6p: R_1 = F; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6q: R_1 = F; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6r: R_1 = Cl; R_2 = H; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6s: R_1 = Cl; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6t: R_1 = F; R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6u: R_1 = R_2 = CH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6v: R_1 = CH_3; R_2 = OCH_3; R_3 = NHSO_2CH_2CH_2CH_3$
 $6w: R_1 = H; R_2-R_3 = CH_2CH_2NSO_2CH_2CH_2CH_3$

FIG. 4

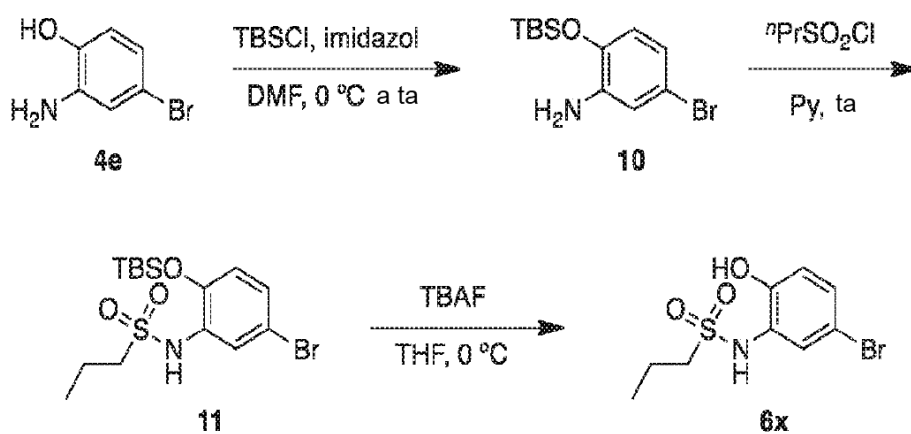
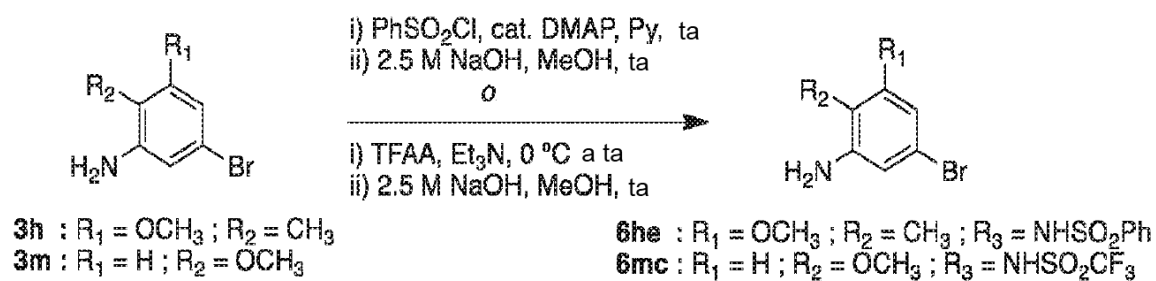
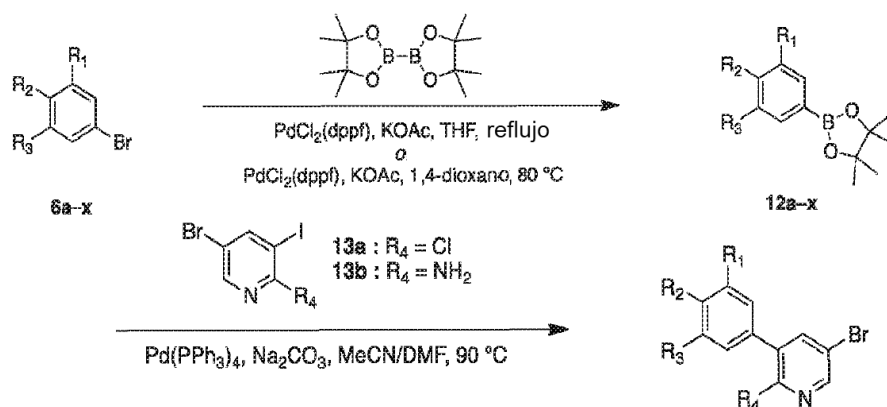


FIG. 5



- 14aa : $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14ab : $R_1 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14b : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14ca : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14cb : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14cc : $R_1-R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14d : $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14e : $R_1 = \text{H}$; $R_2-R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14f : $R_1 = \text{F}$; $R_2-R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14ha : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14hb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14hc : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14hd : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{Bn}$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14he : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{Ph}$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14i : $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{Bn}$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14k : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{Cl}$
 14laa : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{Cl}$
 14lab : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lba : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{Cl}$
 14lbb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lca : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{Cl}$
 14lcb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lda : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{Cl}$
 14ldb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lea : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$; $R_4 = \text{Cl}$
 14leb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lfa : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{Cl}$
 14lfb : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lfg : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{Ph}$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14lhh : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{Bn}$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14ma : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14mb : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14mc : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CF}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14n : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14o : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14pa : $R_1 = \text{F}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{Cl}$
 14pb : $R_1 = \text{F}$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14q : $R_1 = \text{F}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14r : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14s : $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14t : $R_1 = \text{F}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14u : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14v : $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14w : $R_1 = \text{H}$; $R_2-R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$
 14x : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{OH}$; $R_3 = \text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_4 = \text{NH}_2$

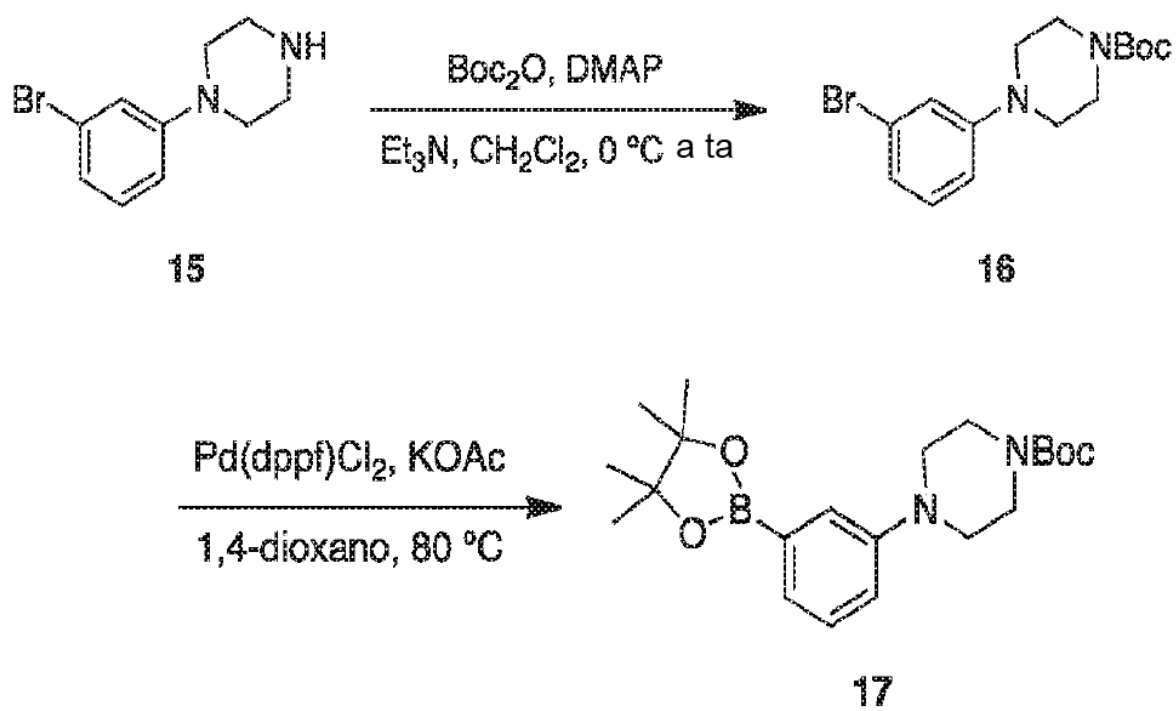
FIG. 6

FIG. 7

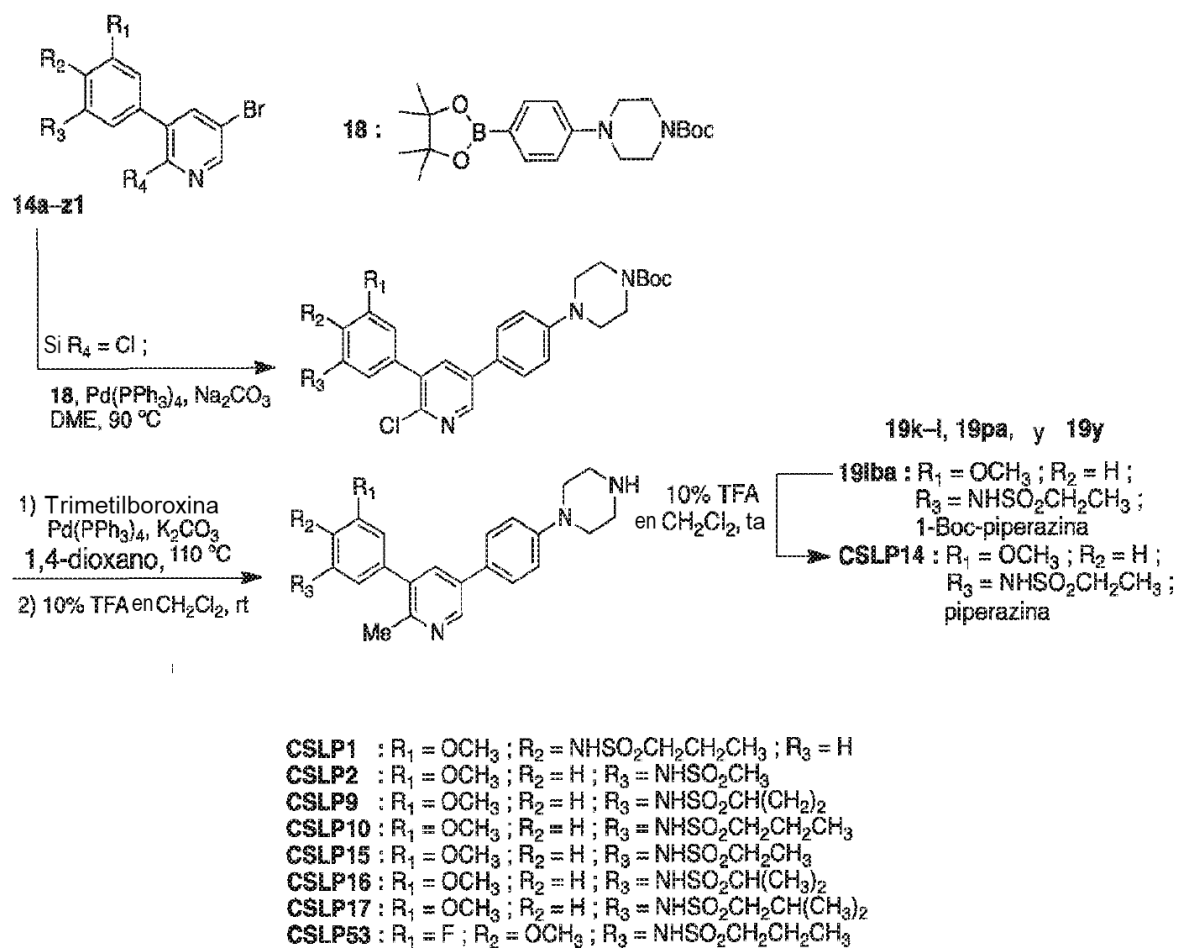


FIG. 8

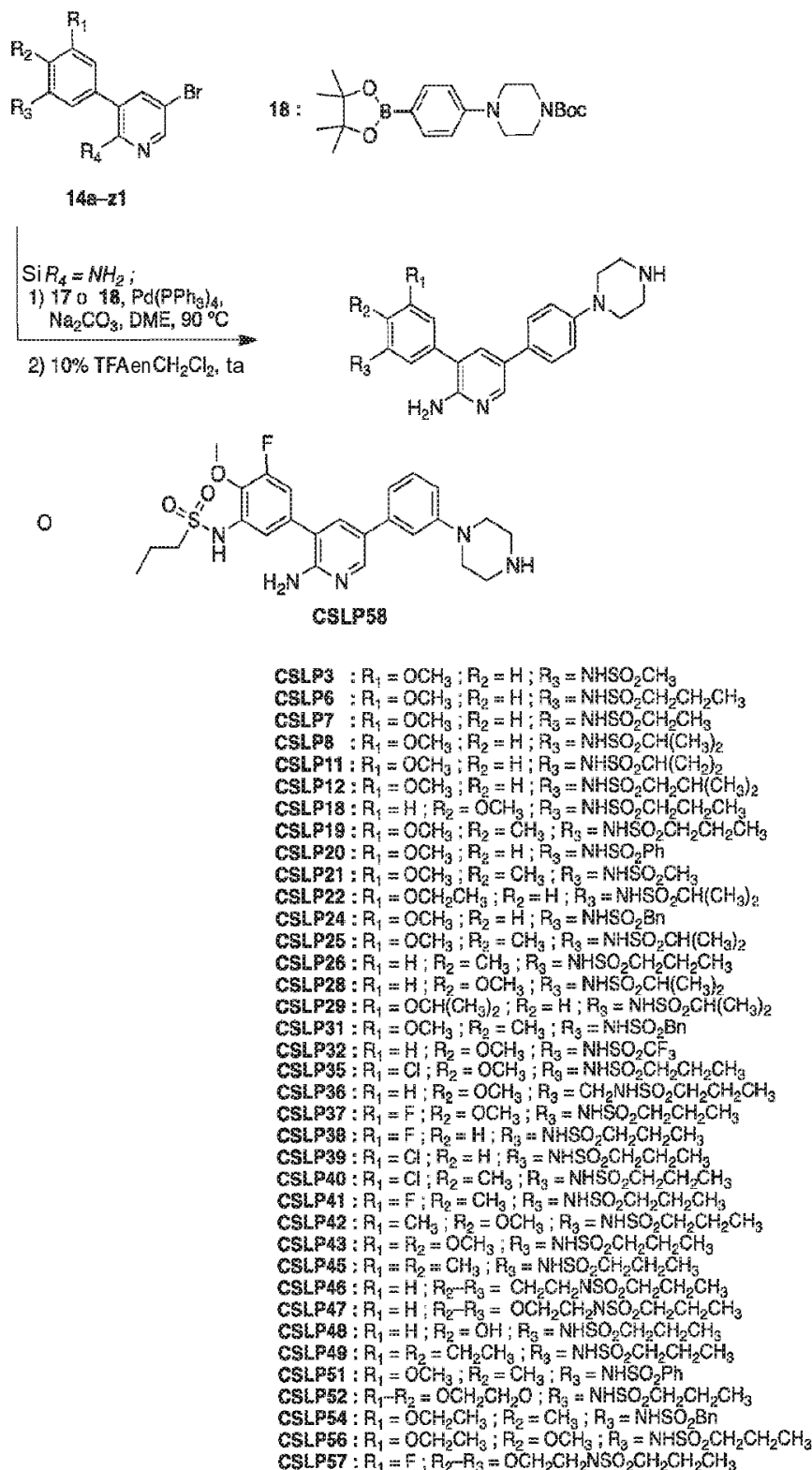
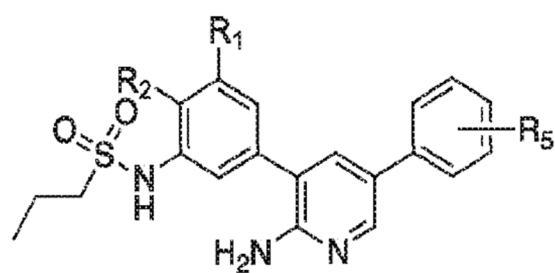
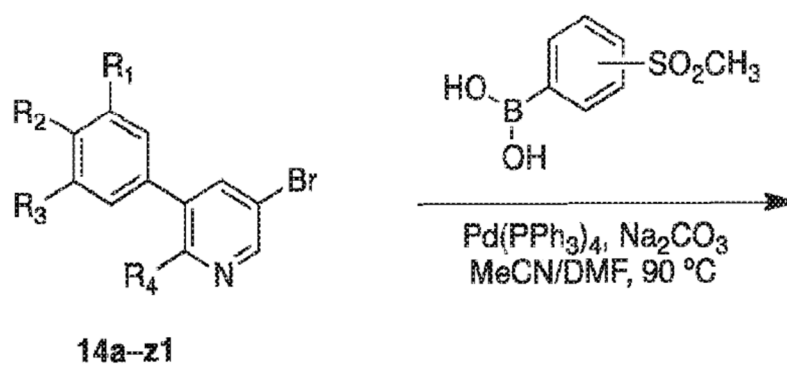


FIG. 9



CSLP30 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_5 = 3\text{-SO}_2\text{CH}_3$
 CSLP33 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_5 = 2\text{-SO}_2\text{CH}_3$
 CSLP34 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_5 = 4\text{-SO}_2\text{CH}_3$
 CSLP44 : $R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_5 = 4\text{-SO}_2\text{CH}_3$

FIG. 10

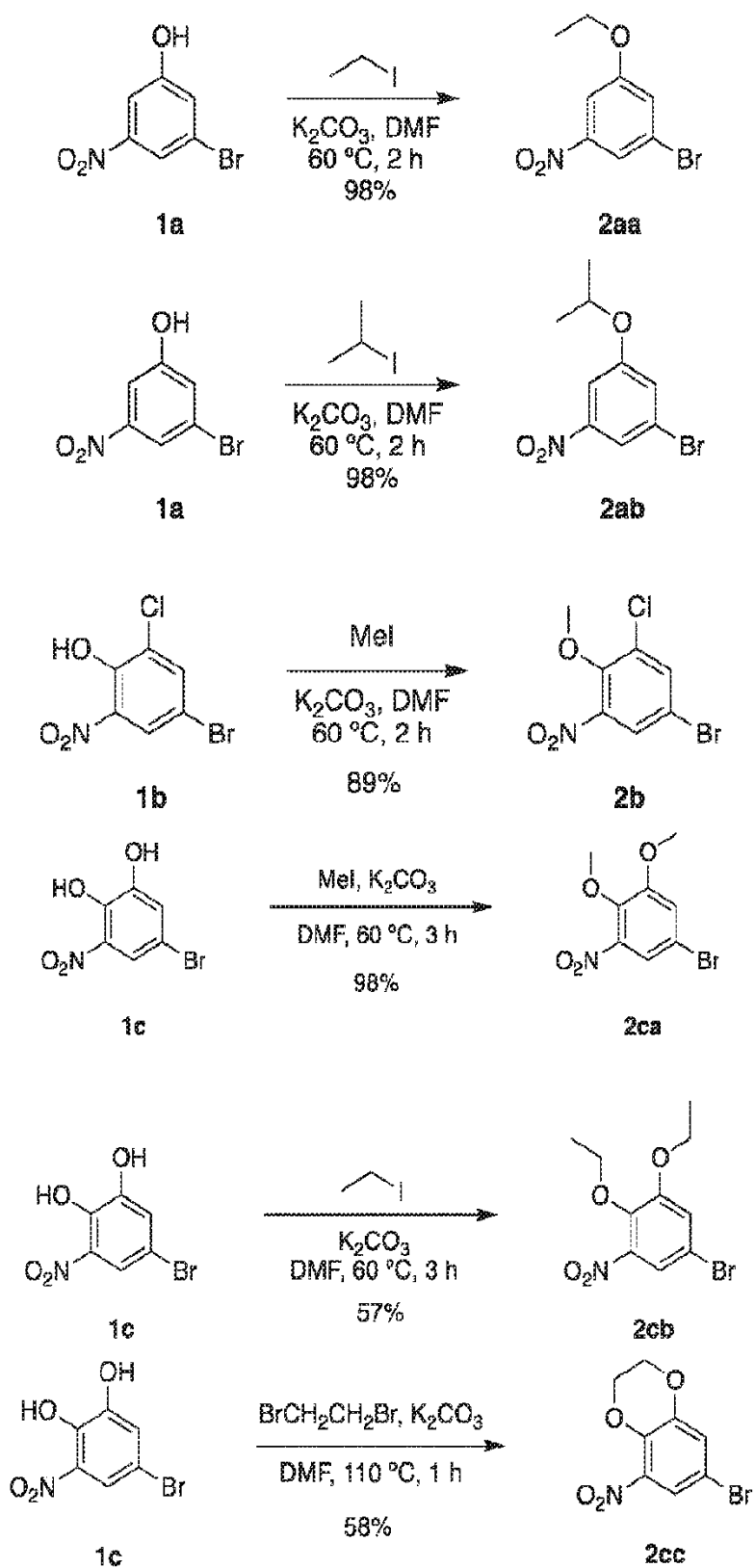


FIG. 11

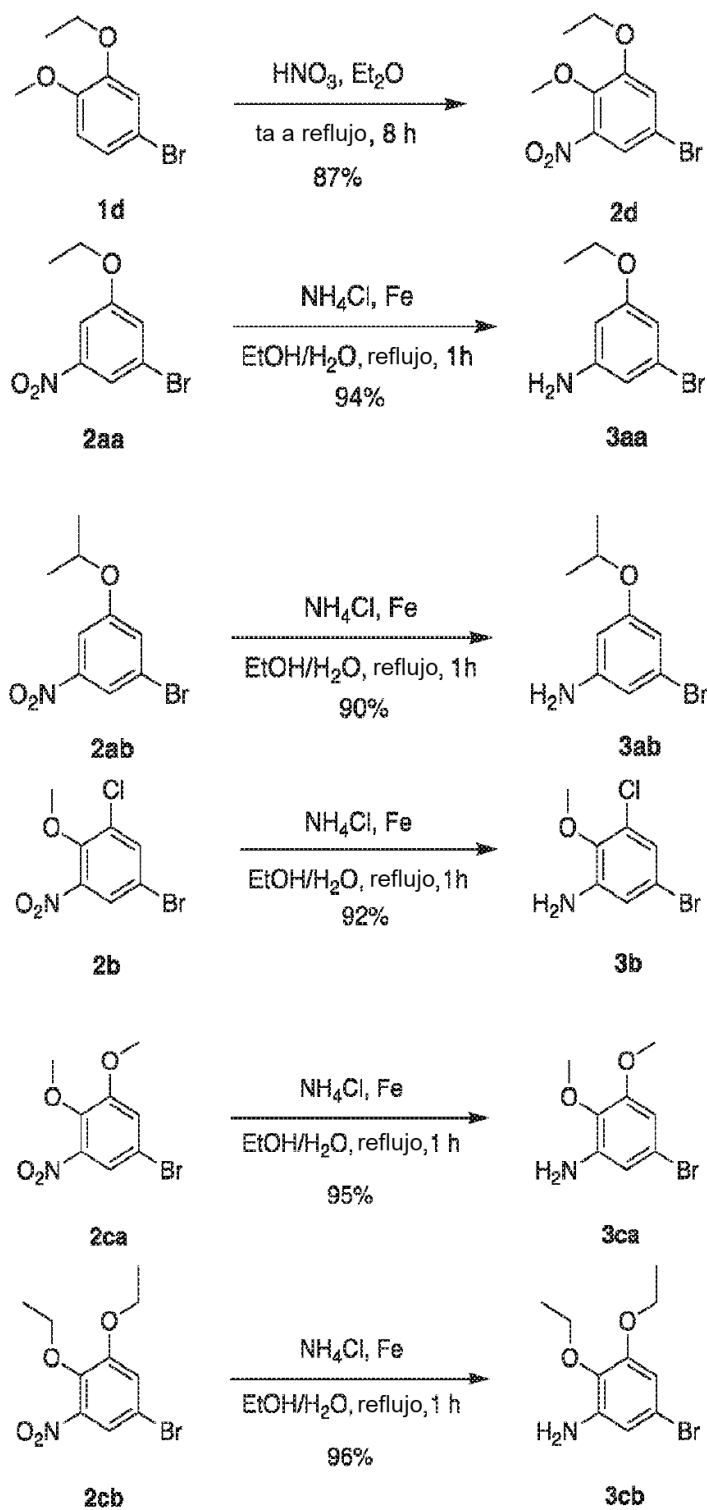


FIG. 12

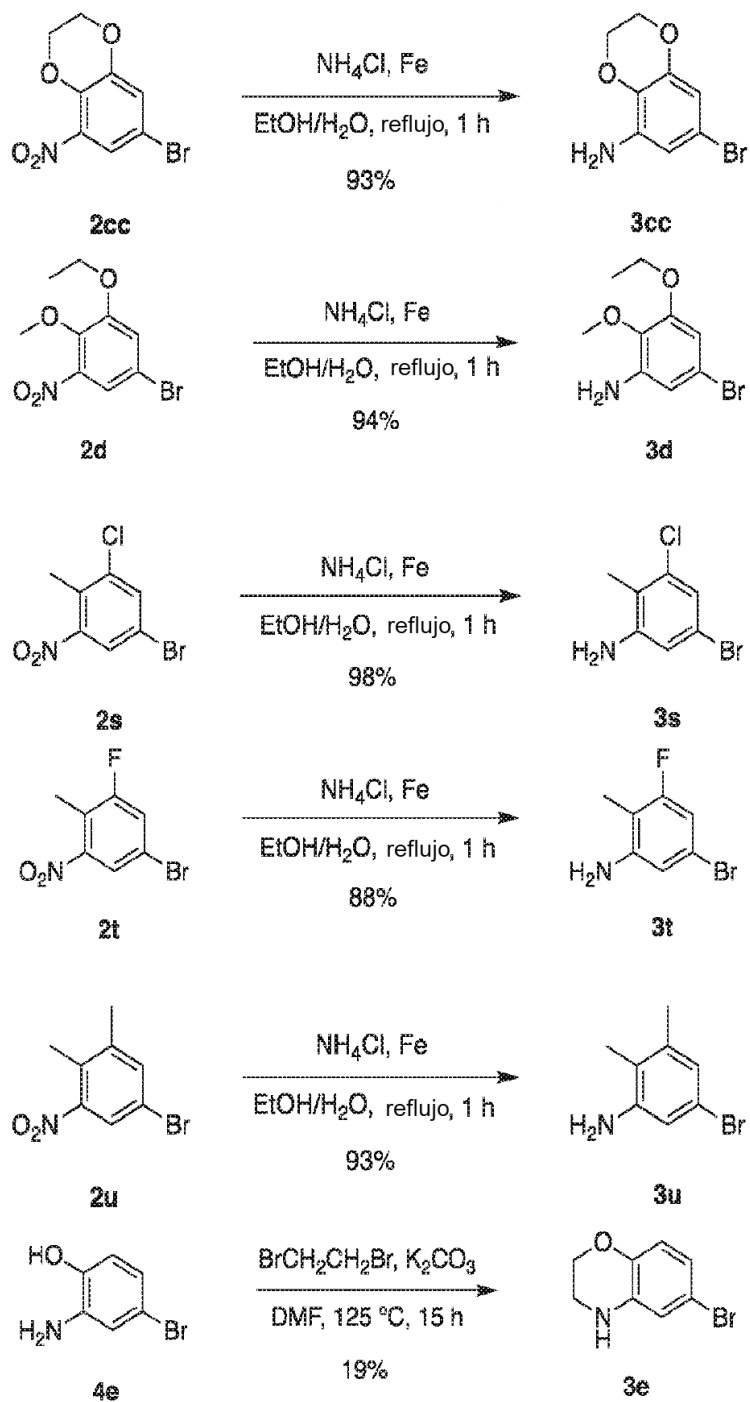


FIG. 13

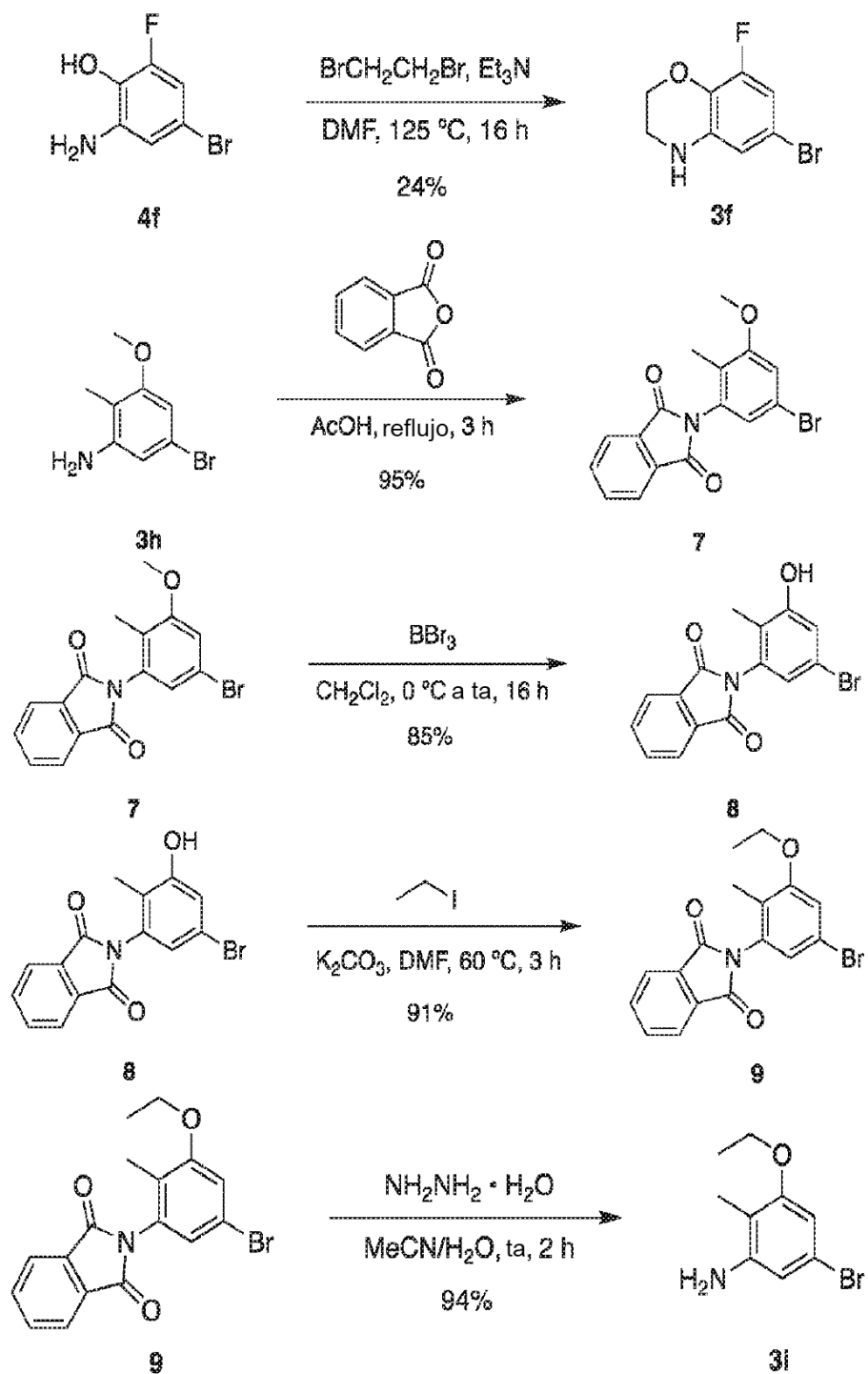


FIG. 14

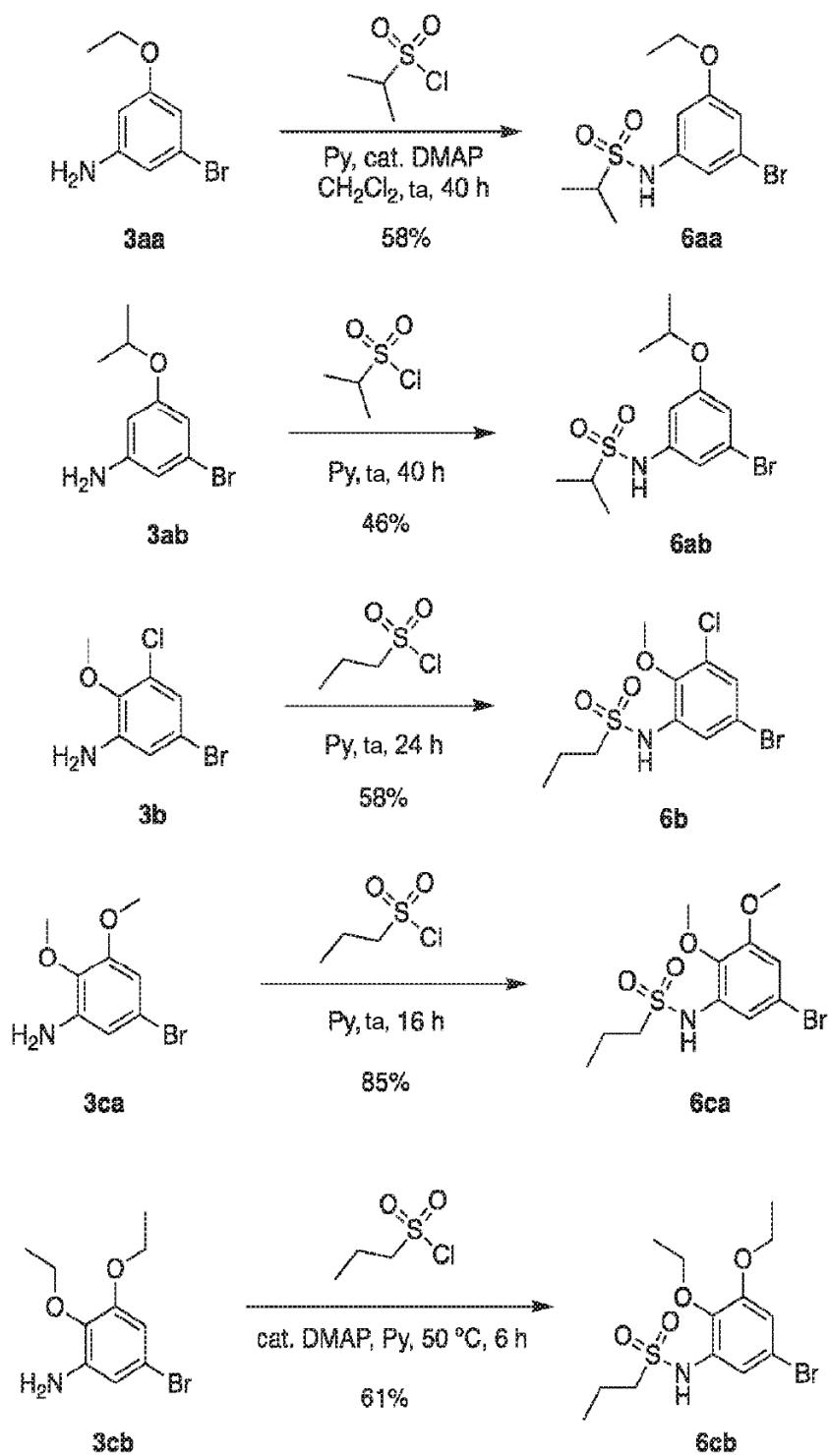


FIG. 15

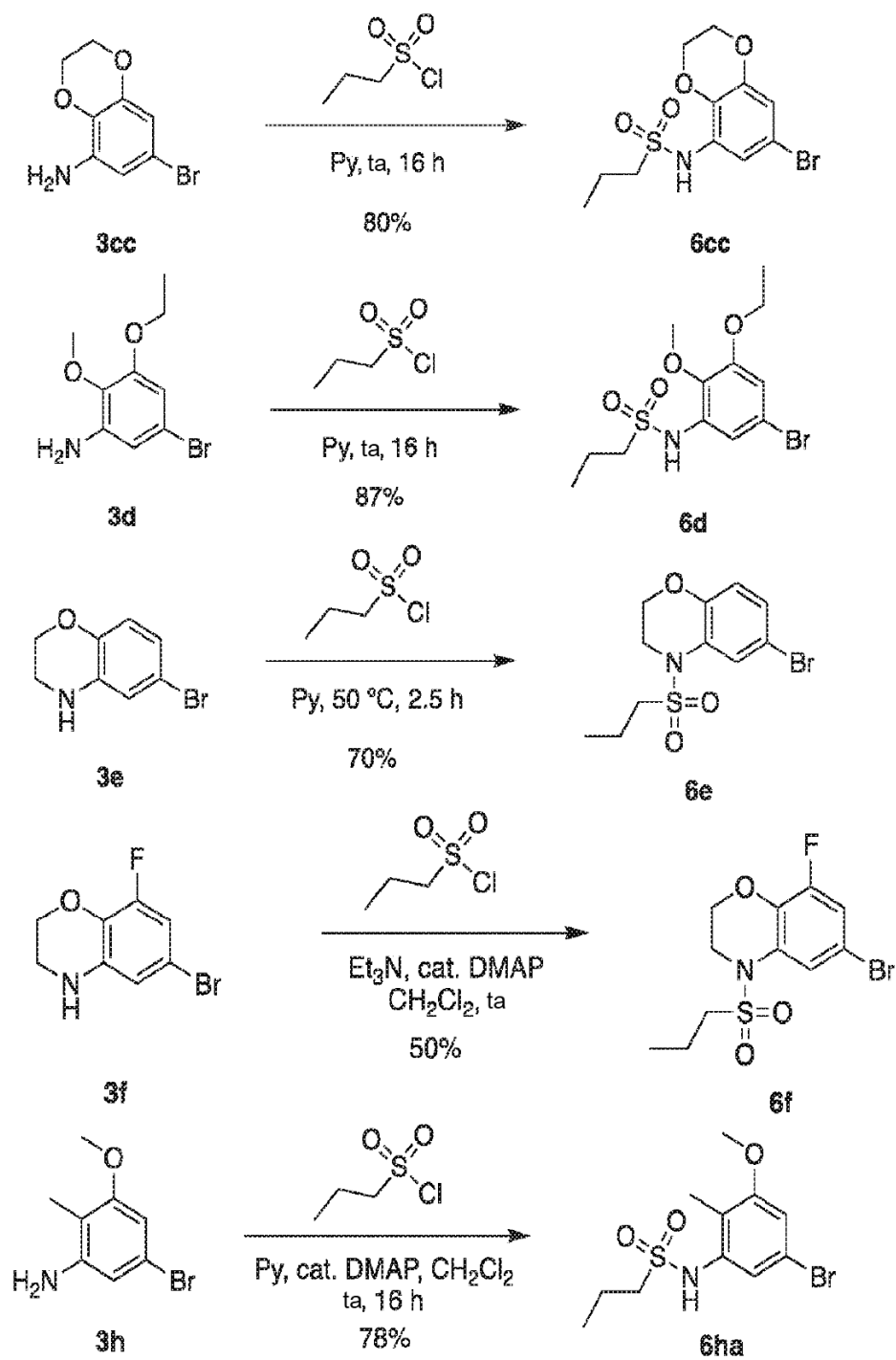


FIG. 16

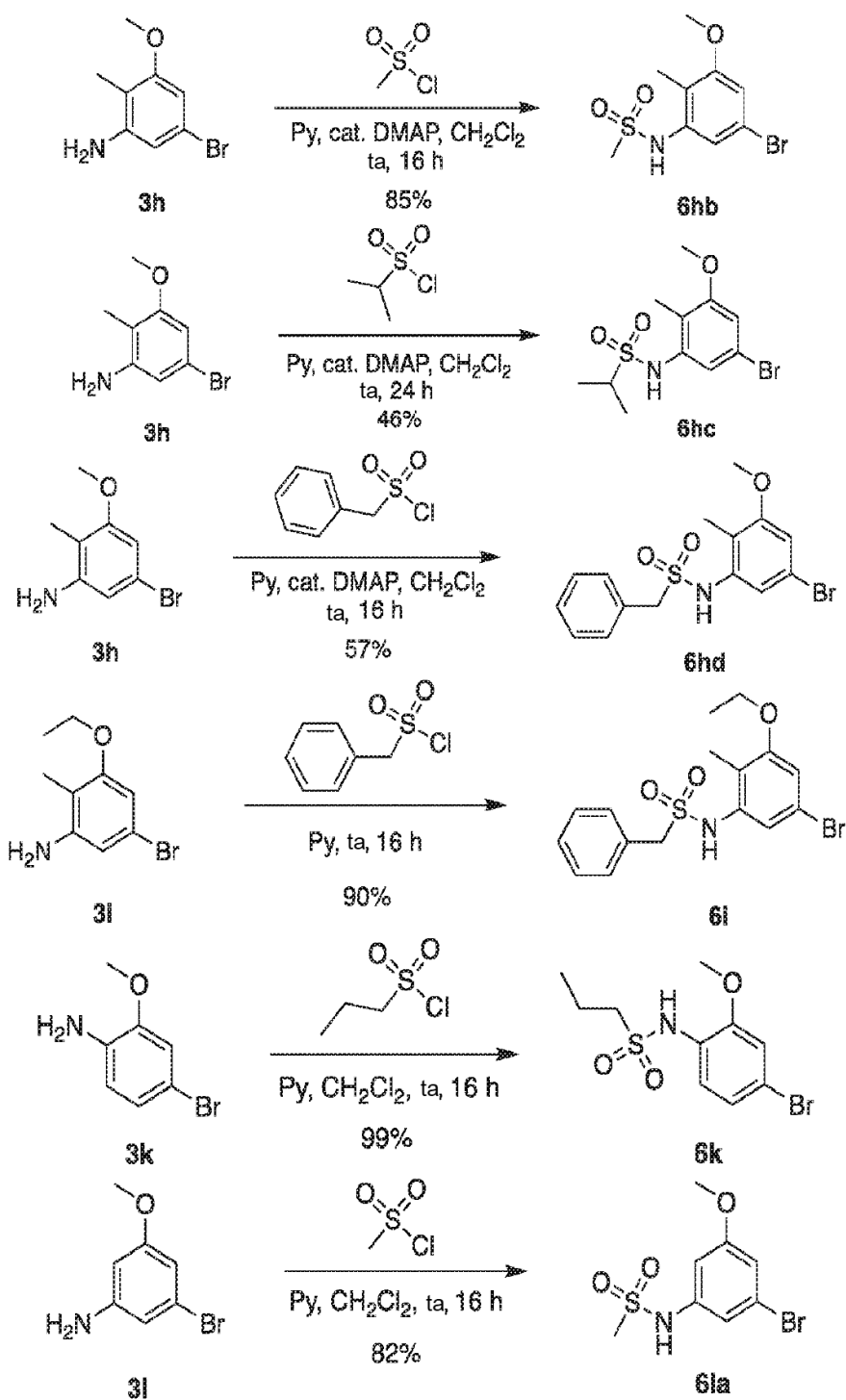


FIG. 17

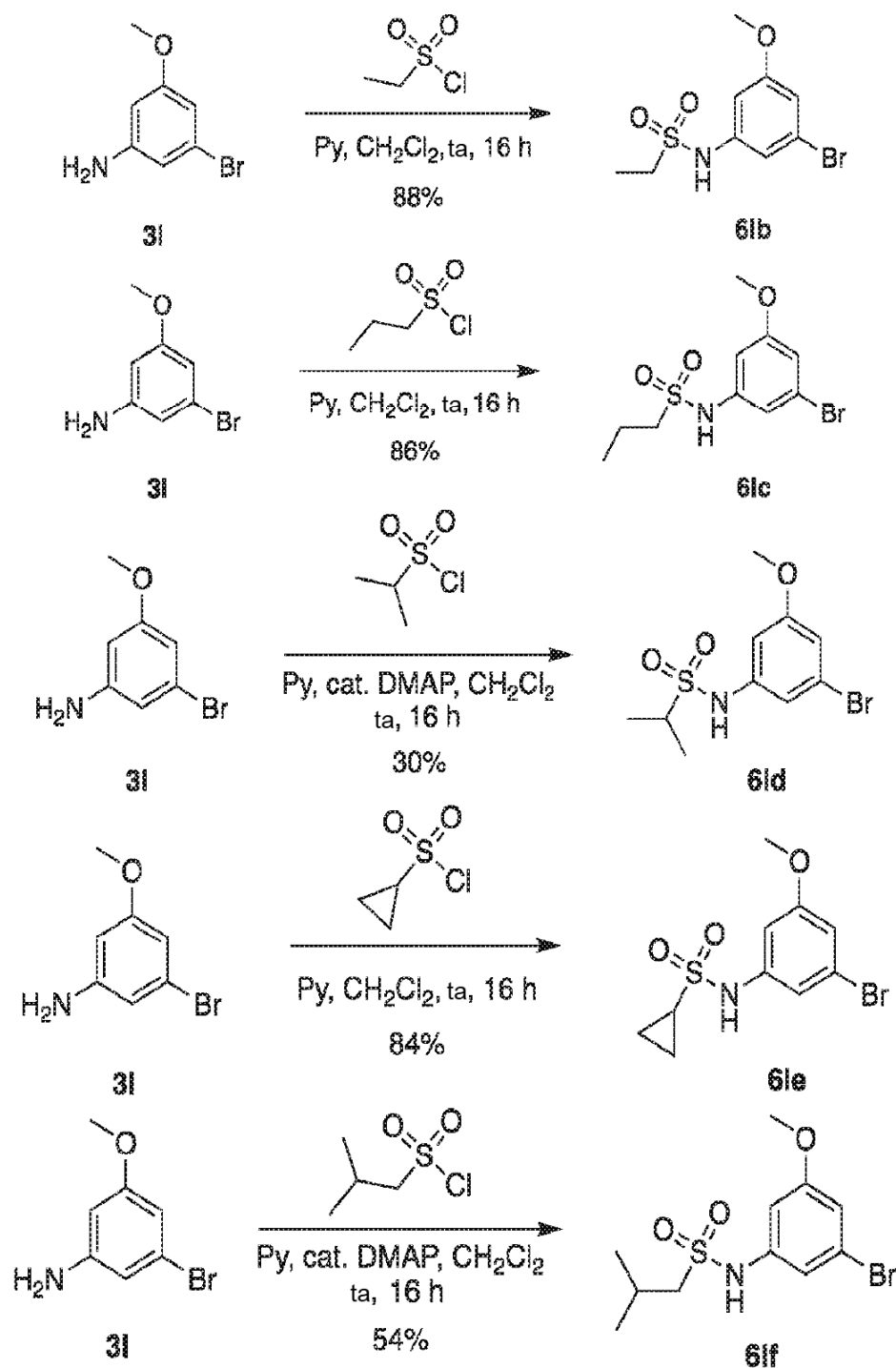


FIG. 18

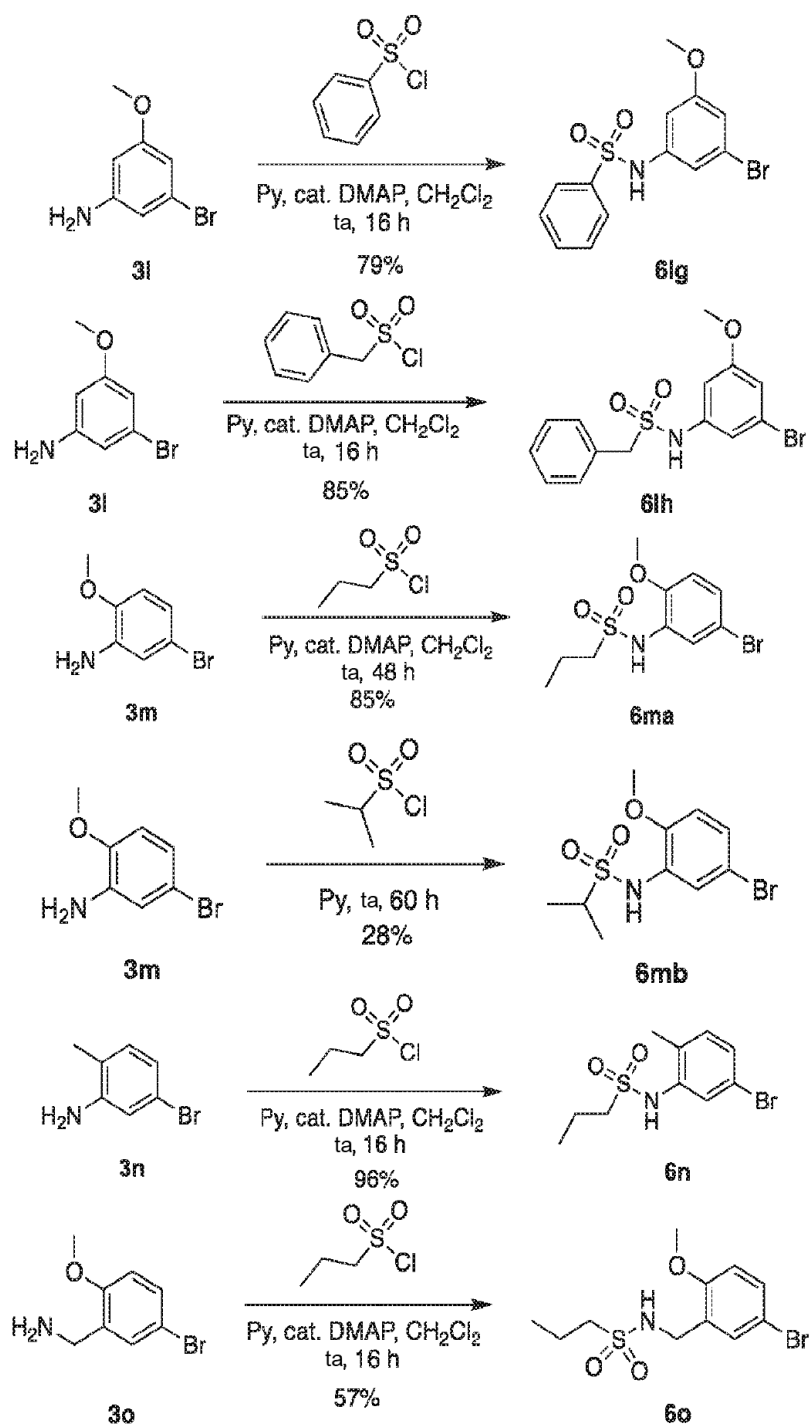


FIG. 19

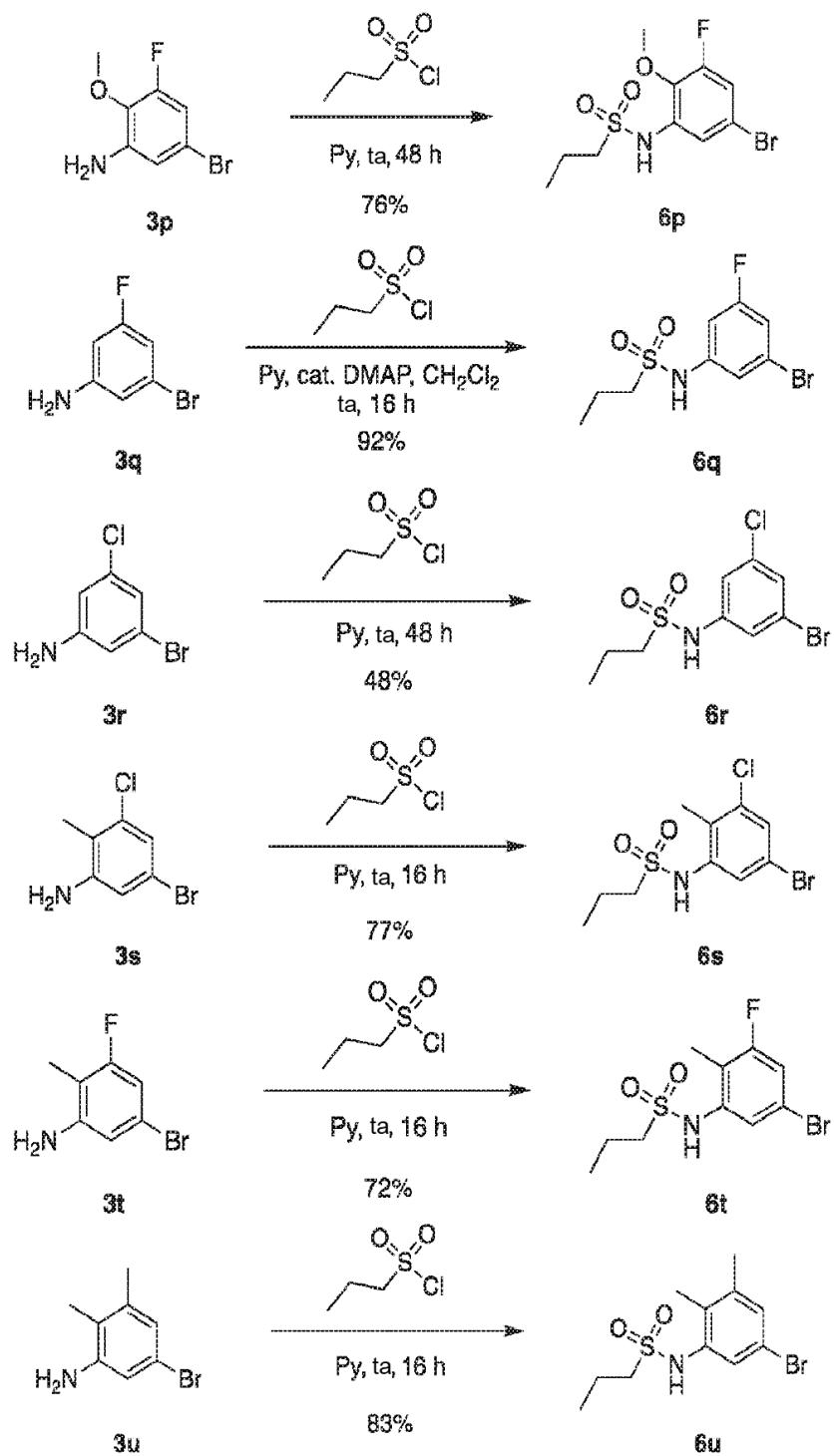


FIG. 20

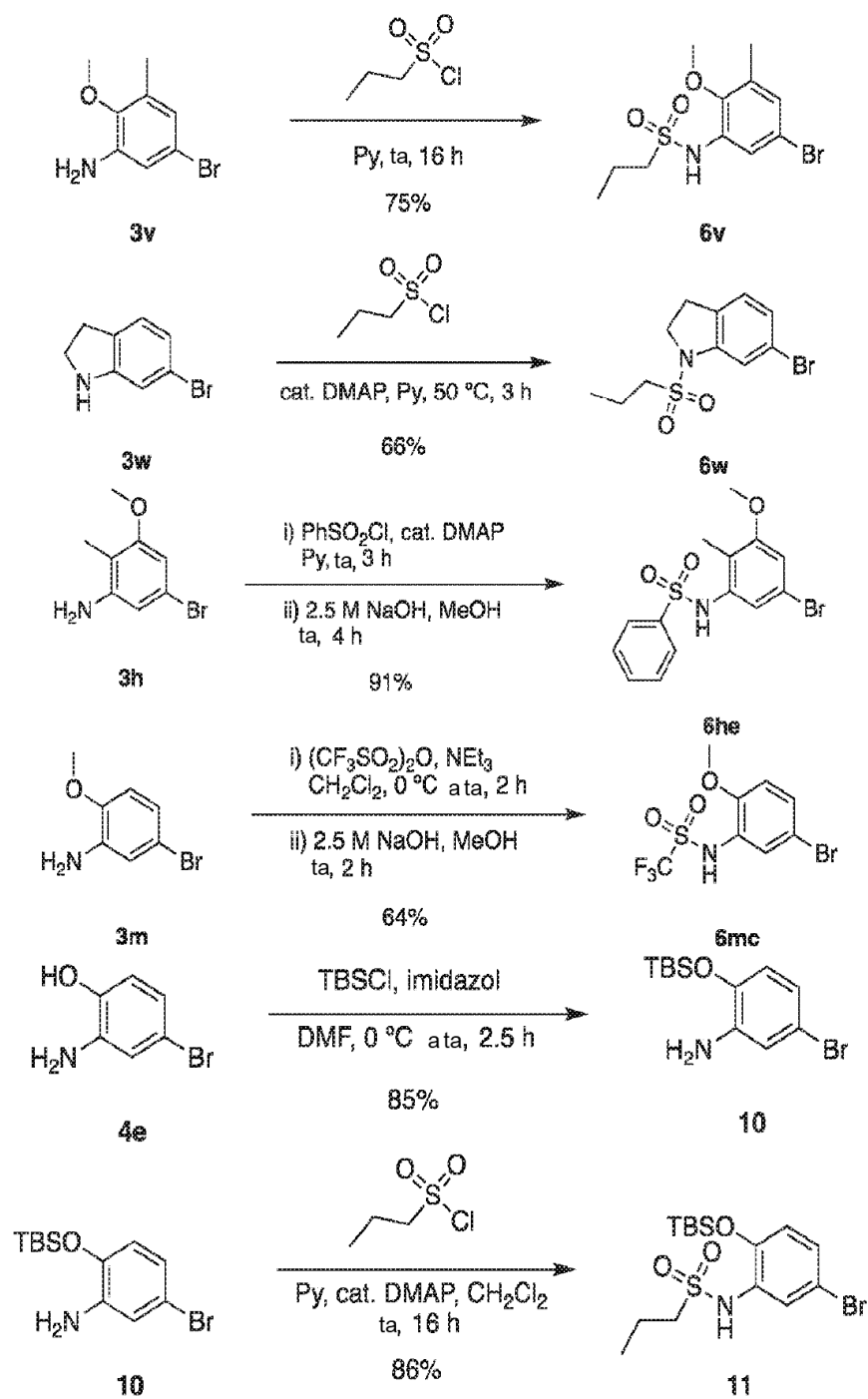


FIG. 21

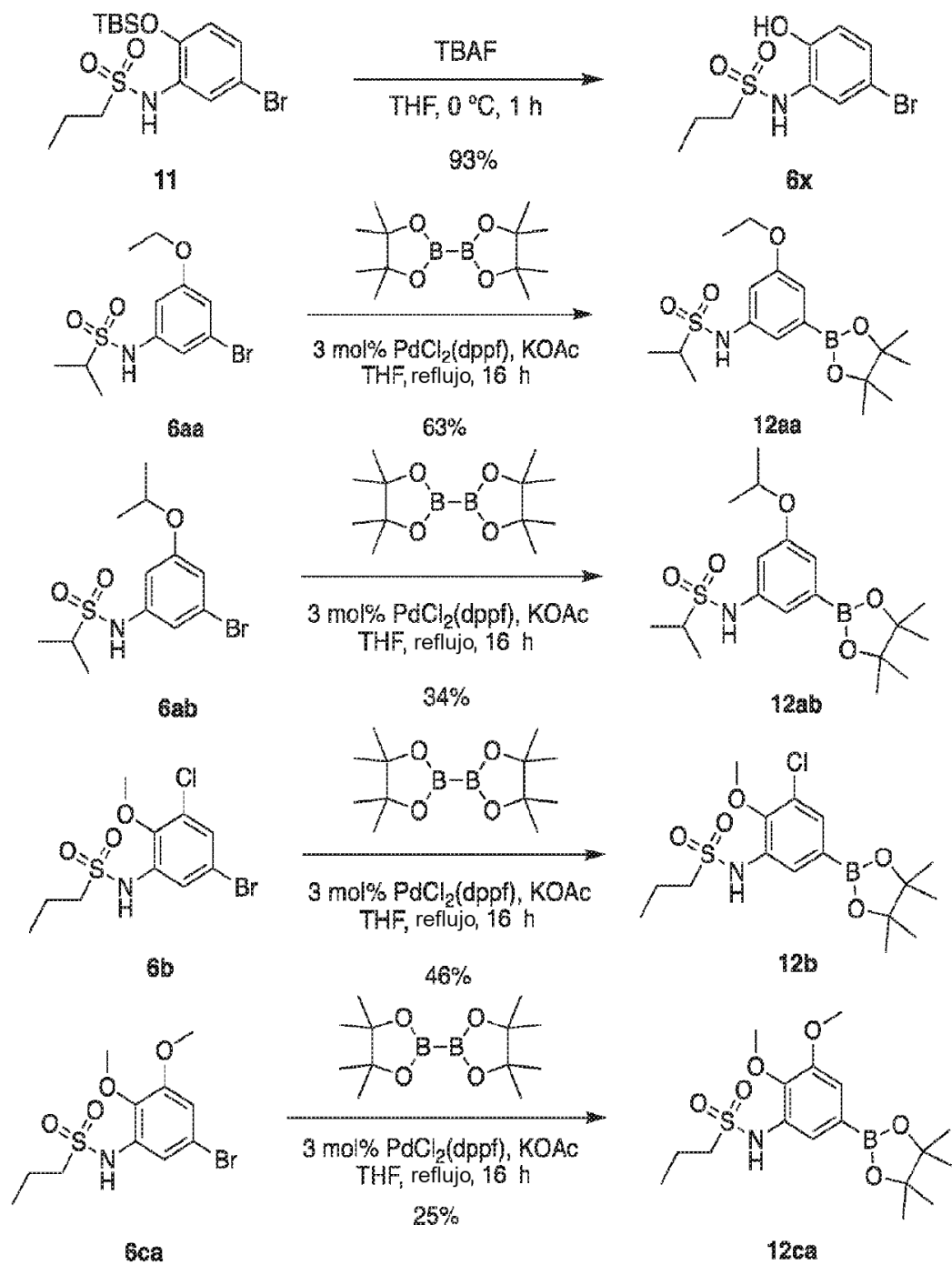


FIG. 22

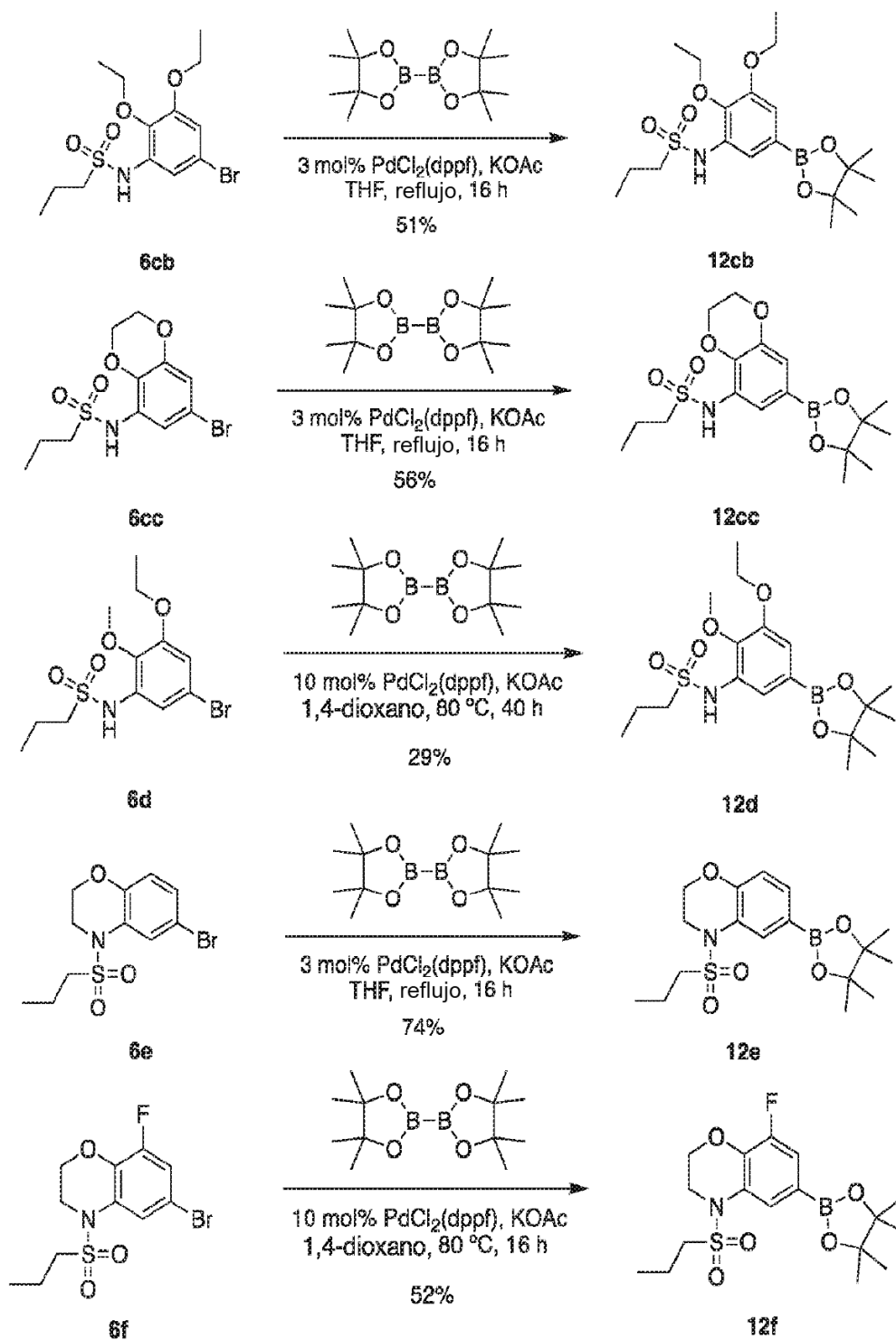


FIG. 23

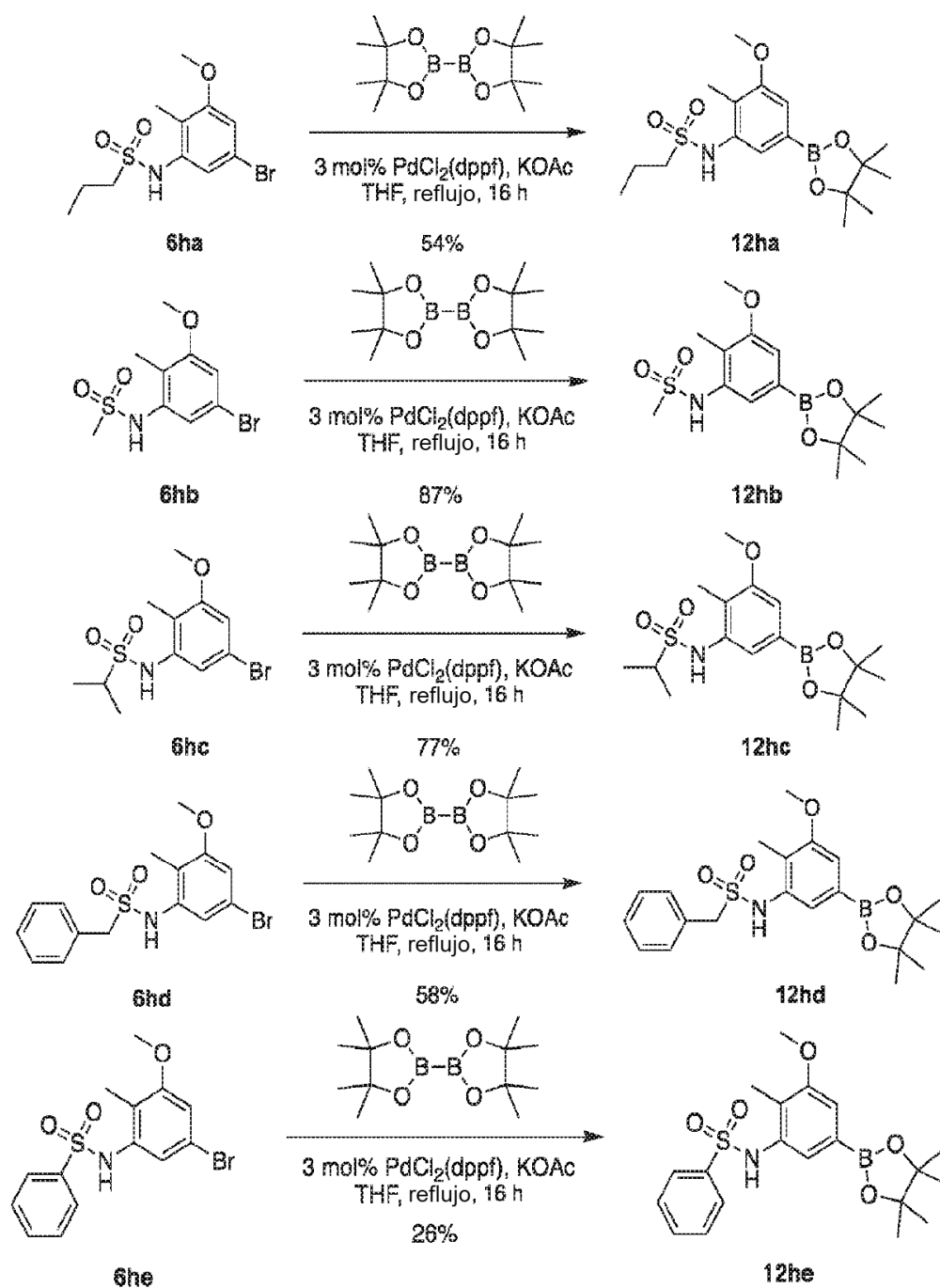


FIG. 24

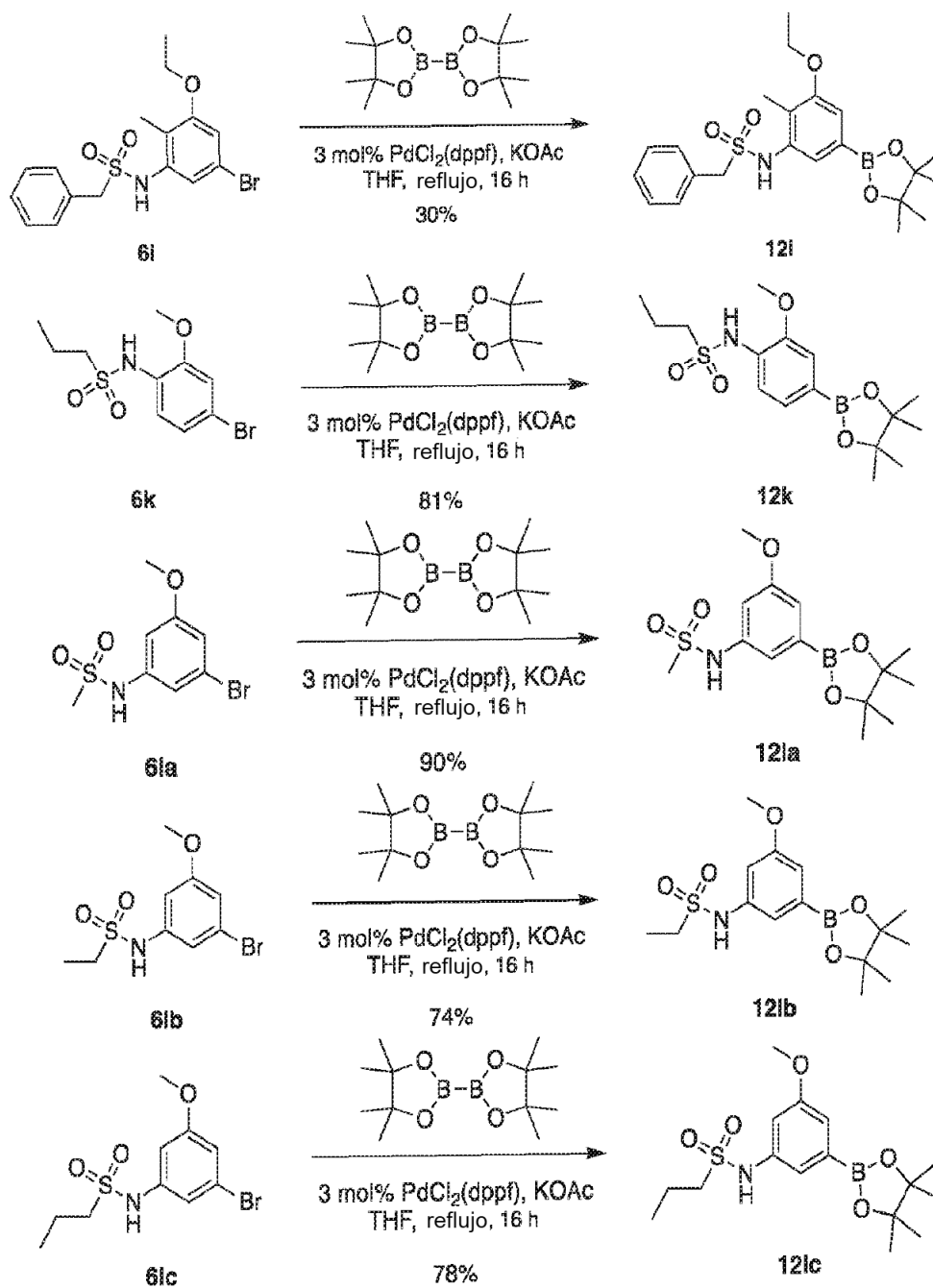


FIG. 25

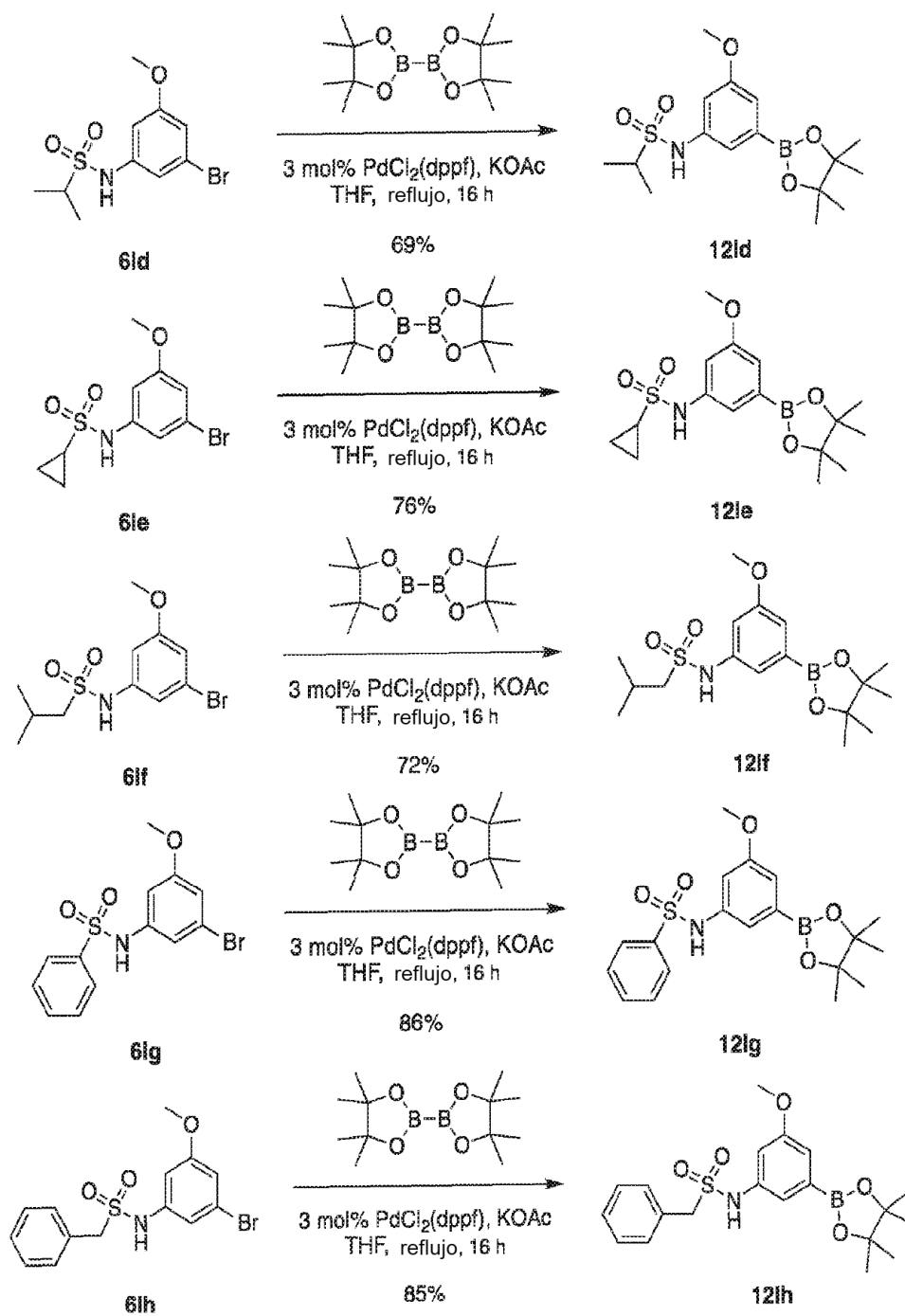


FIG. 26

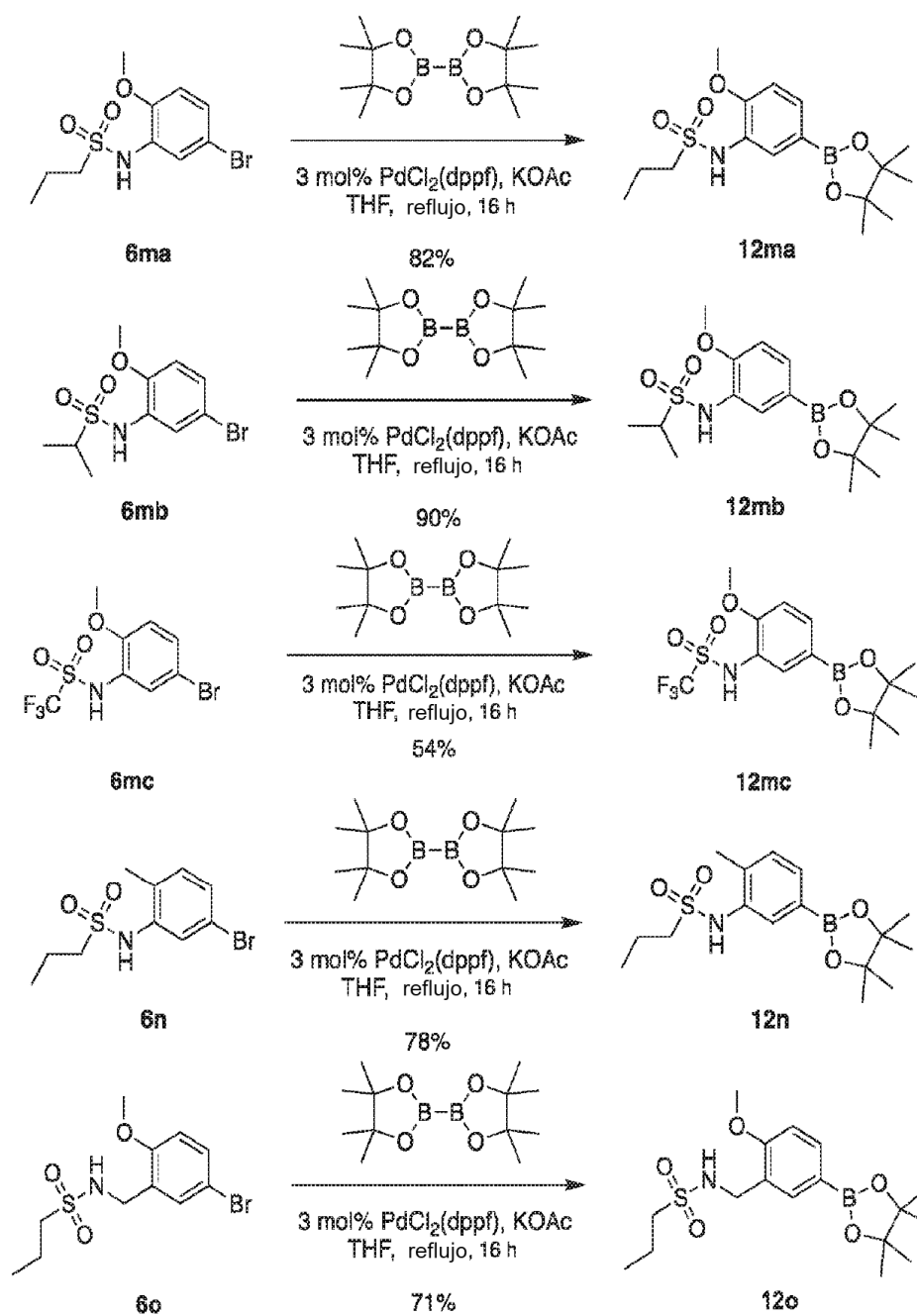


FIG. 27

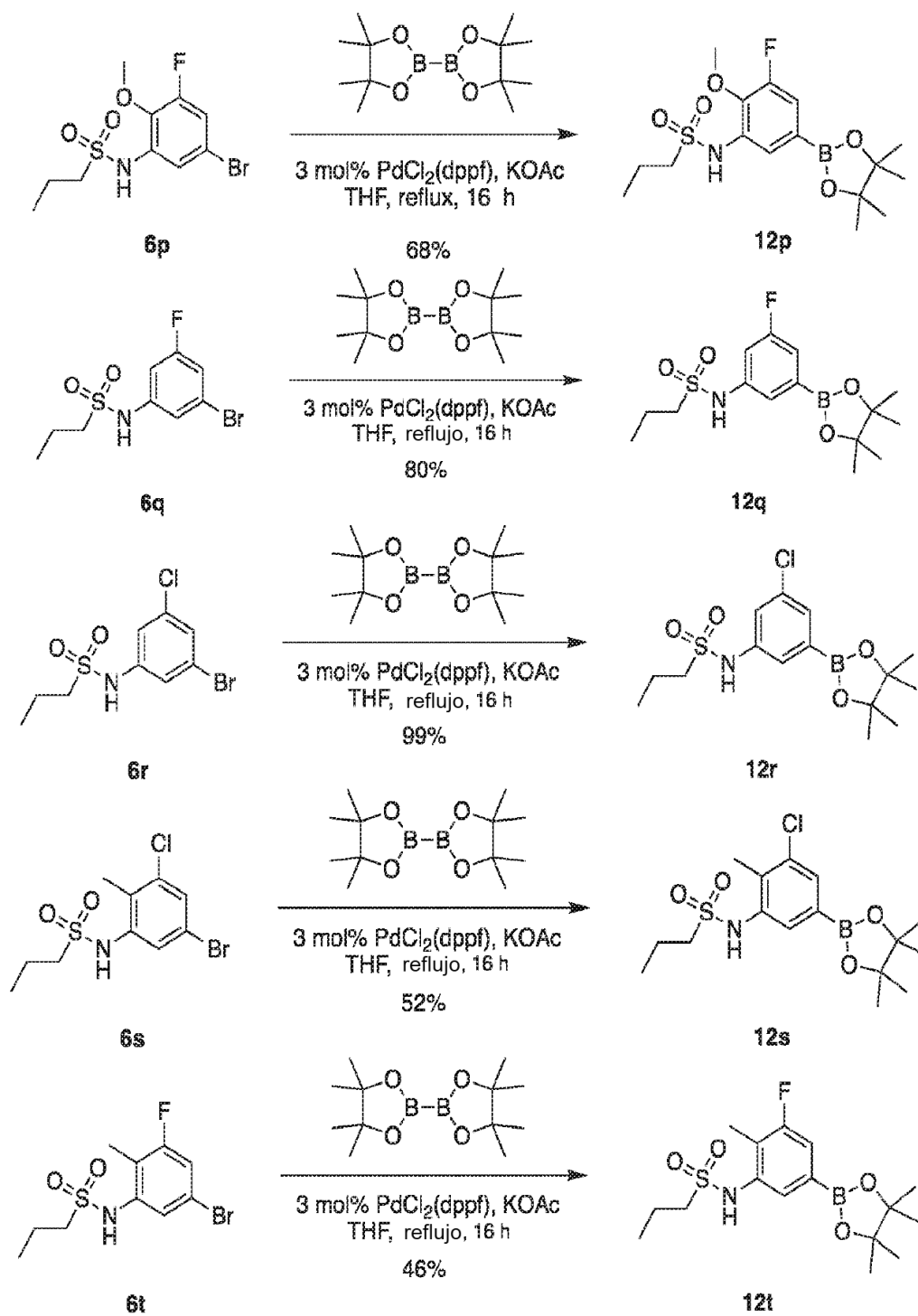


FIG. 28

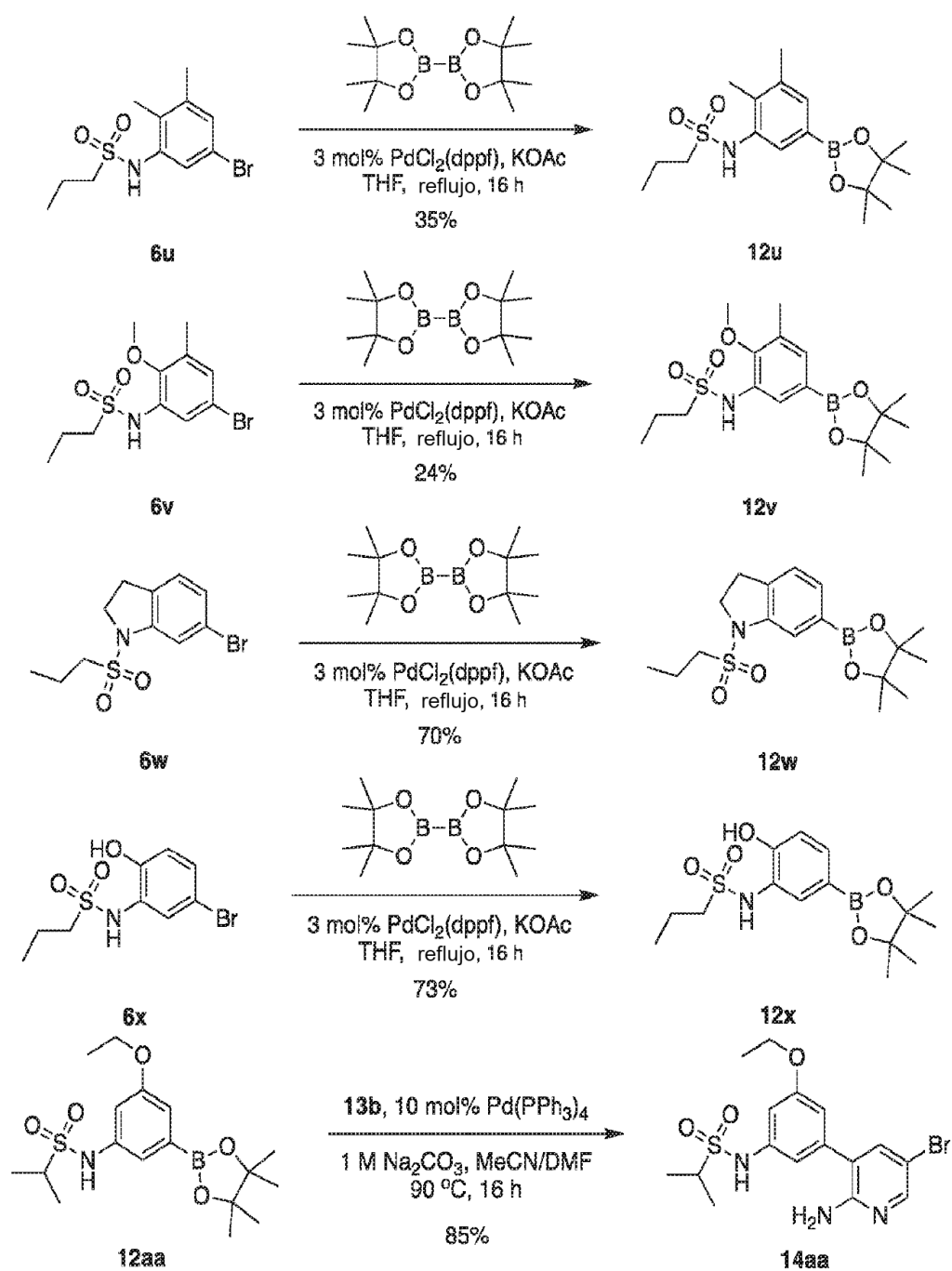


FIG. 29

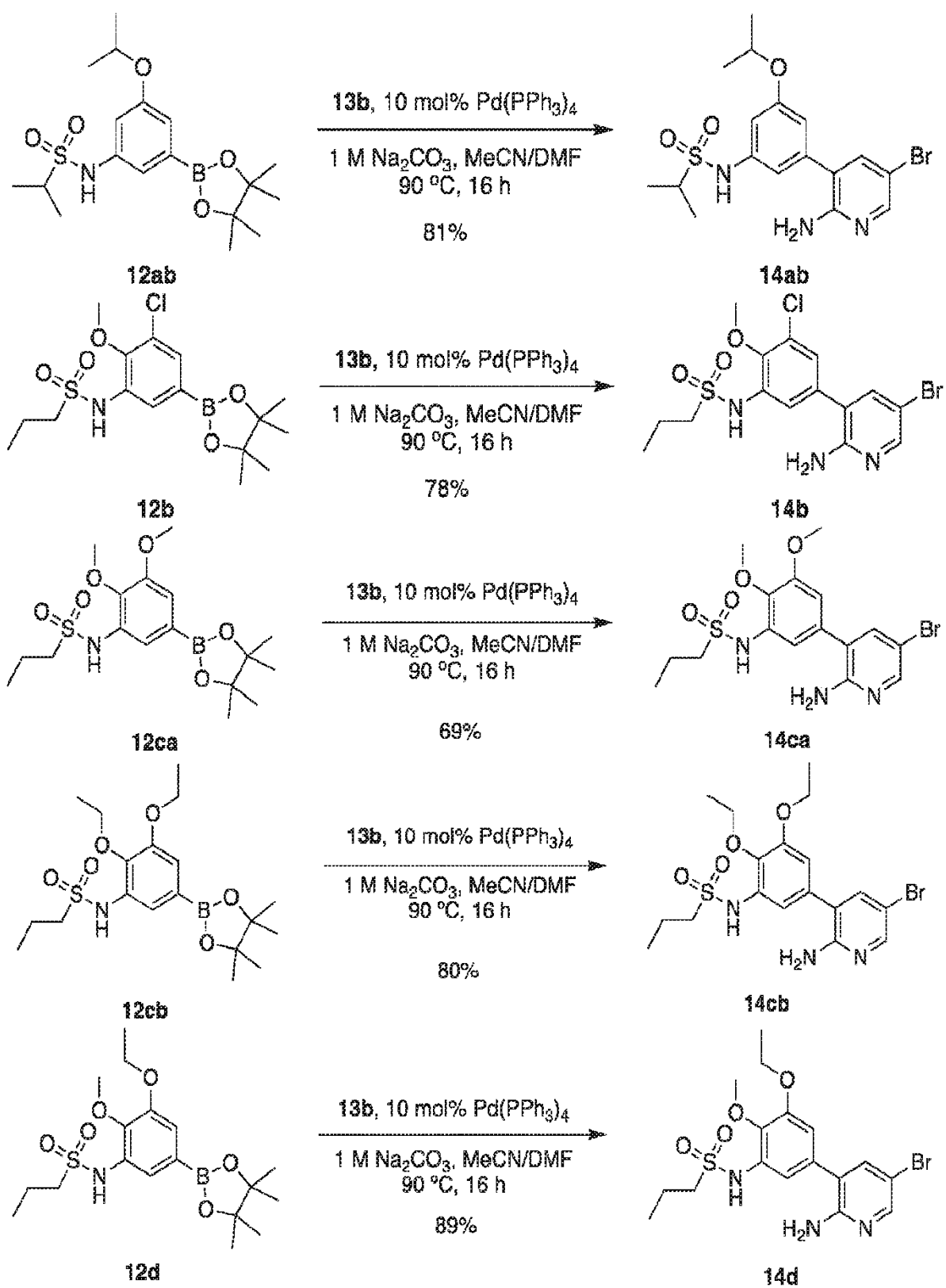


FIG. 30

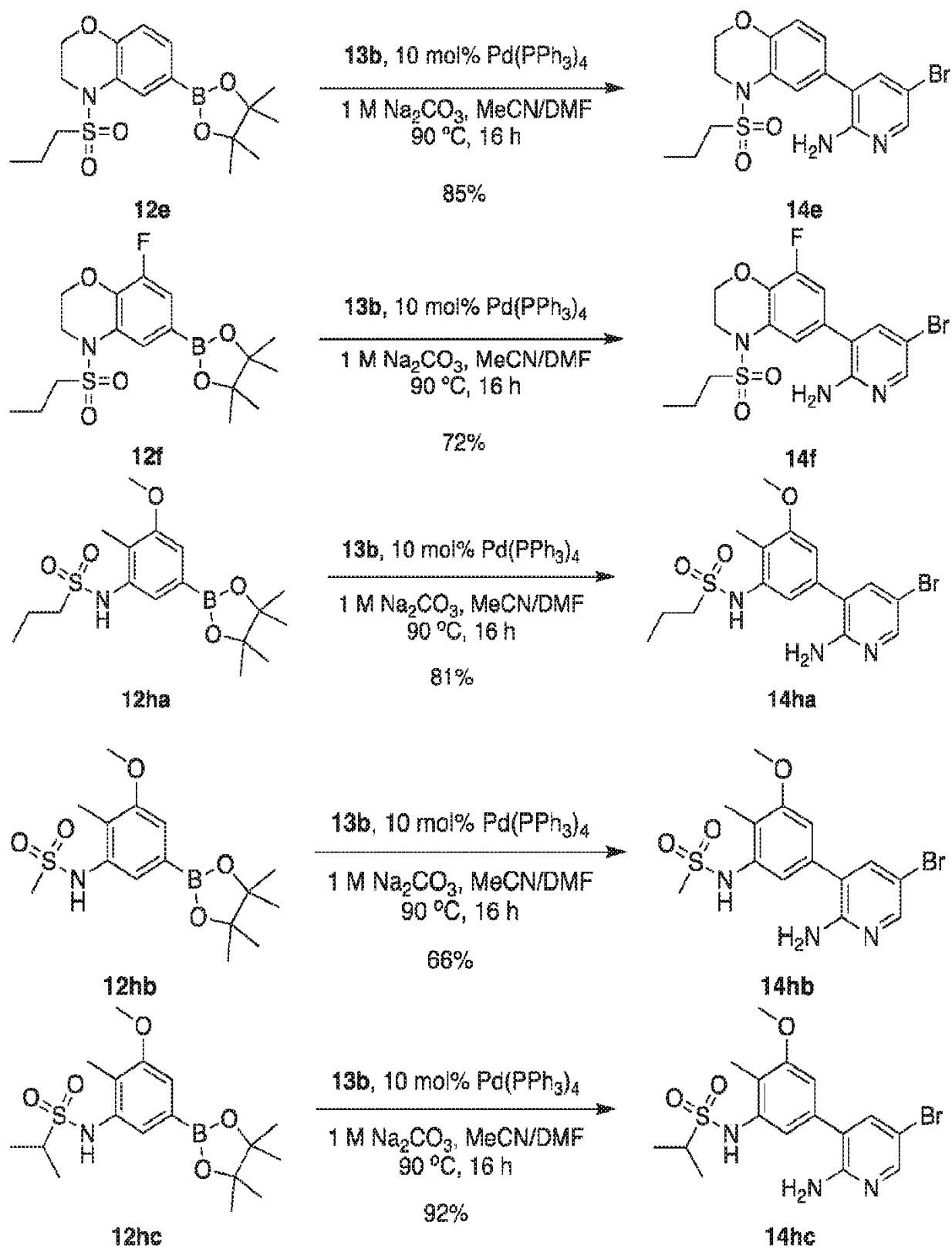


FIG. 31

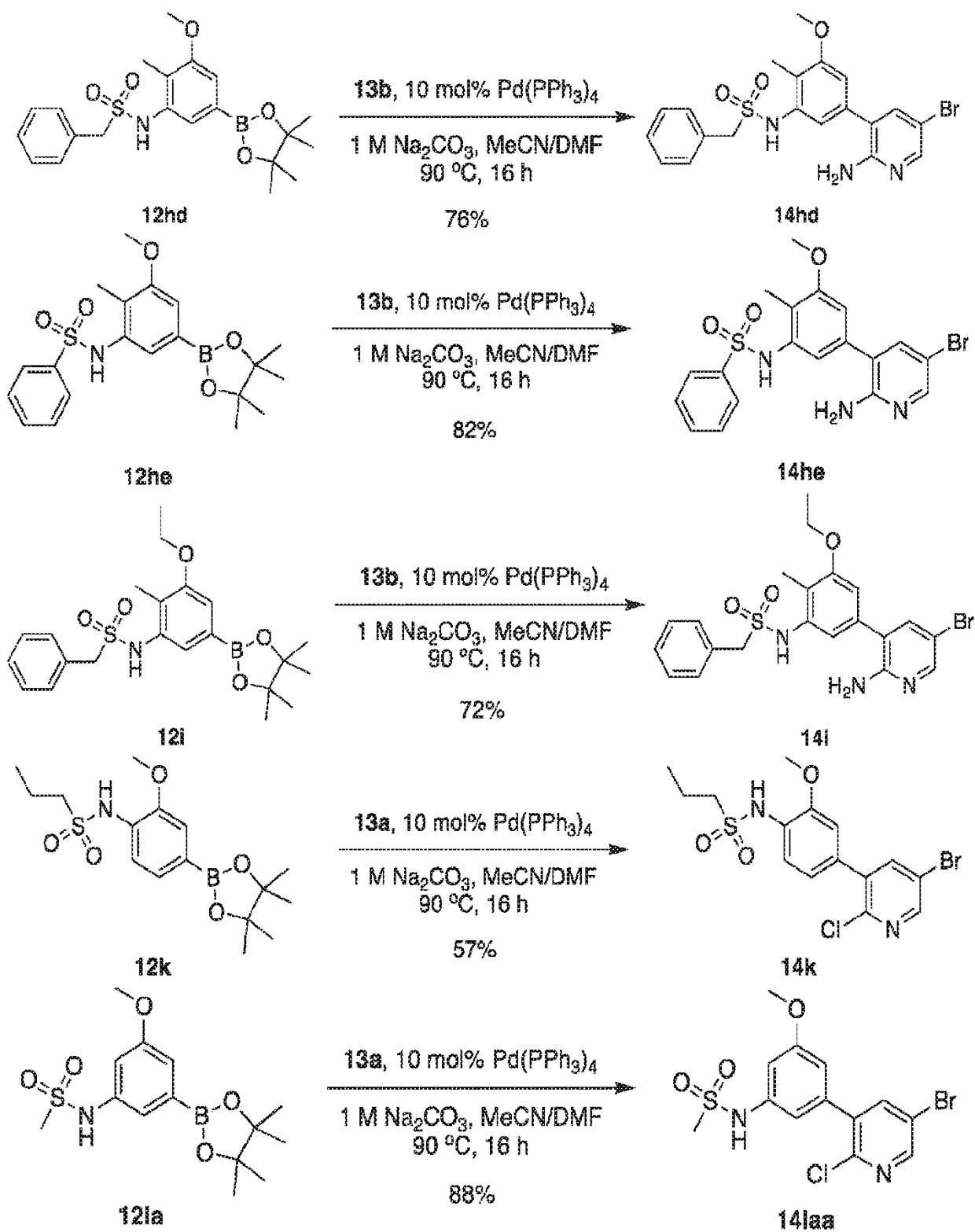


FIG. 32

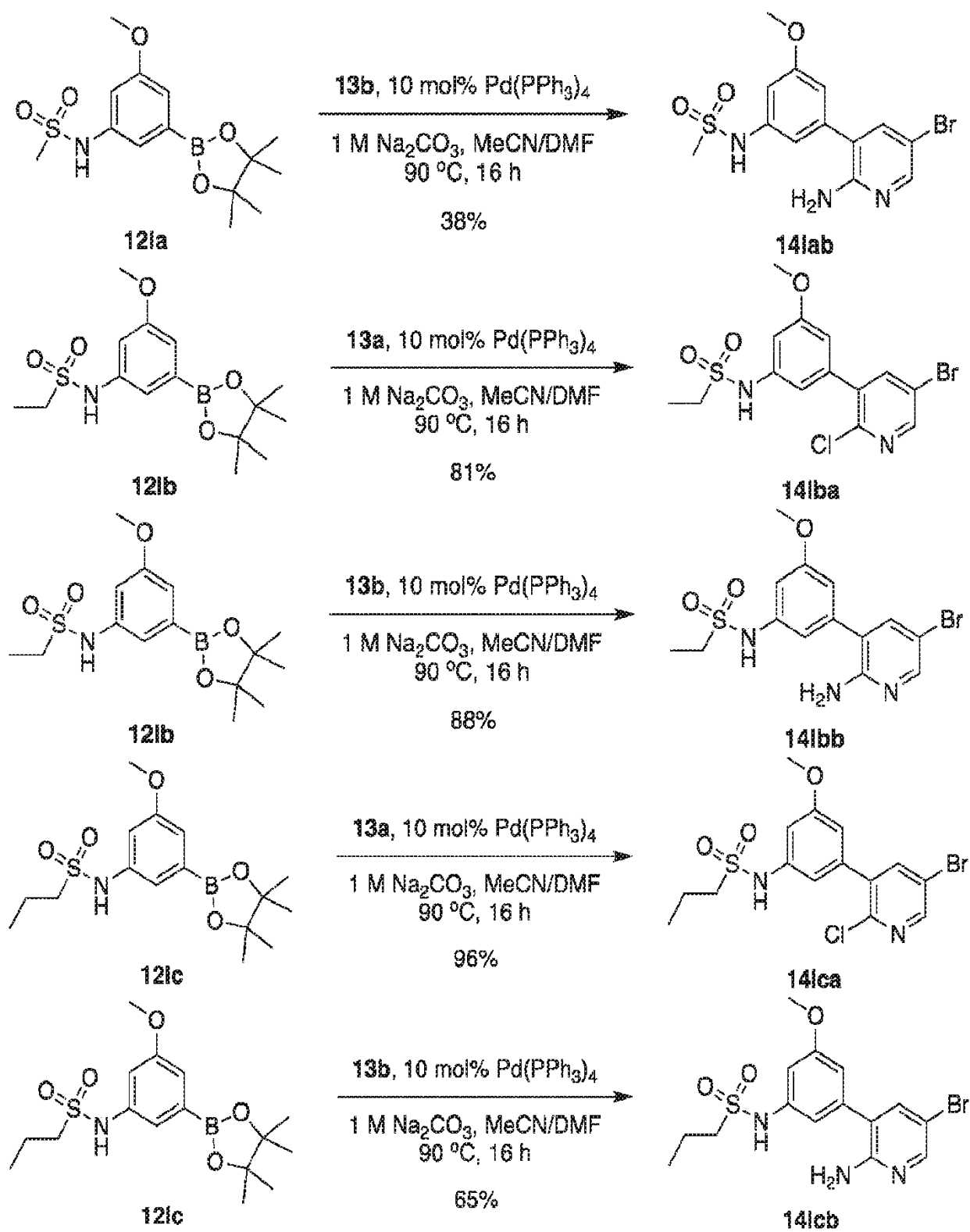


FIG. 33

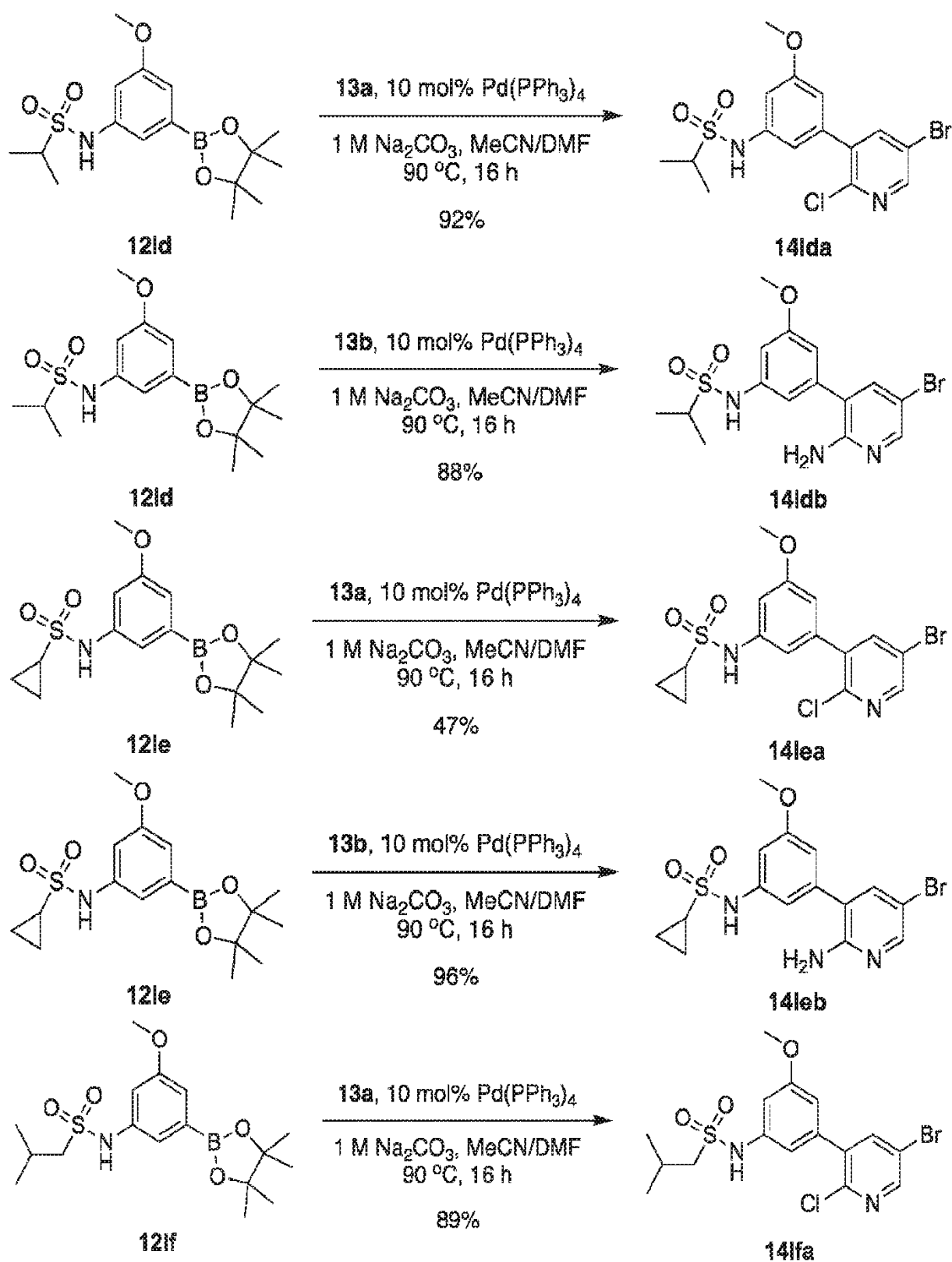


FIG. 34

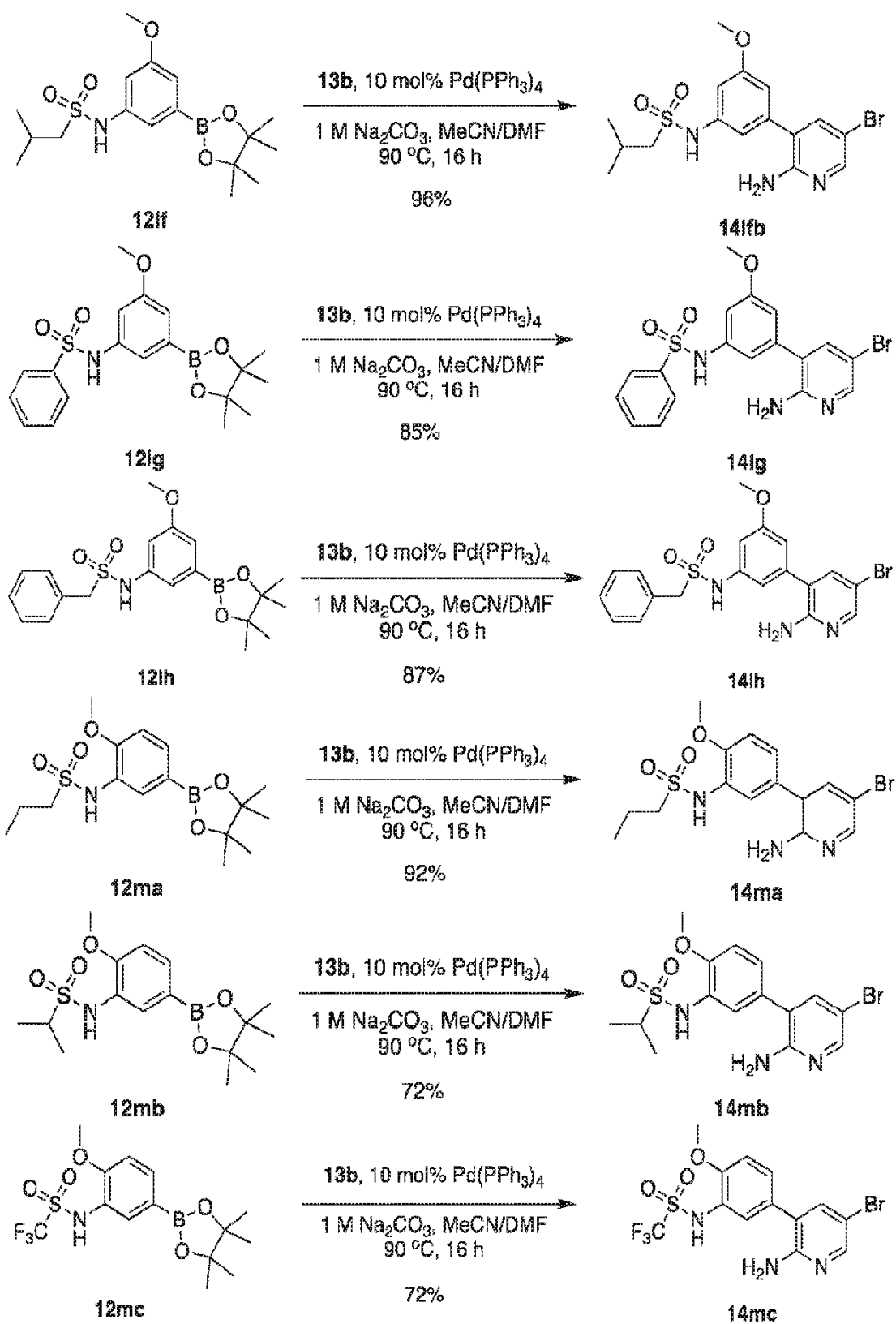


FIG. 35

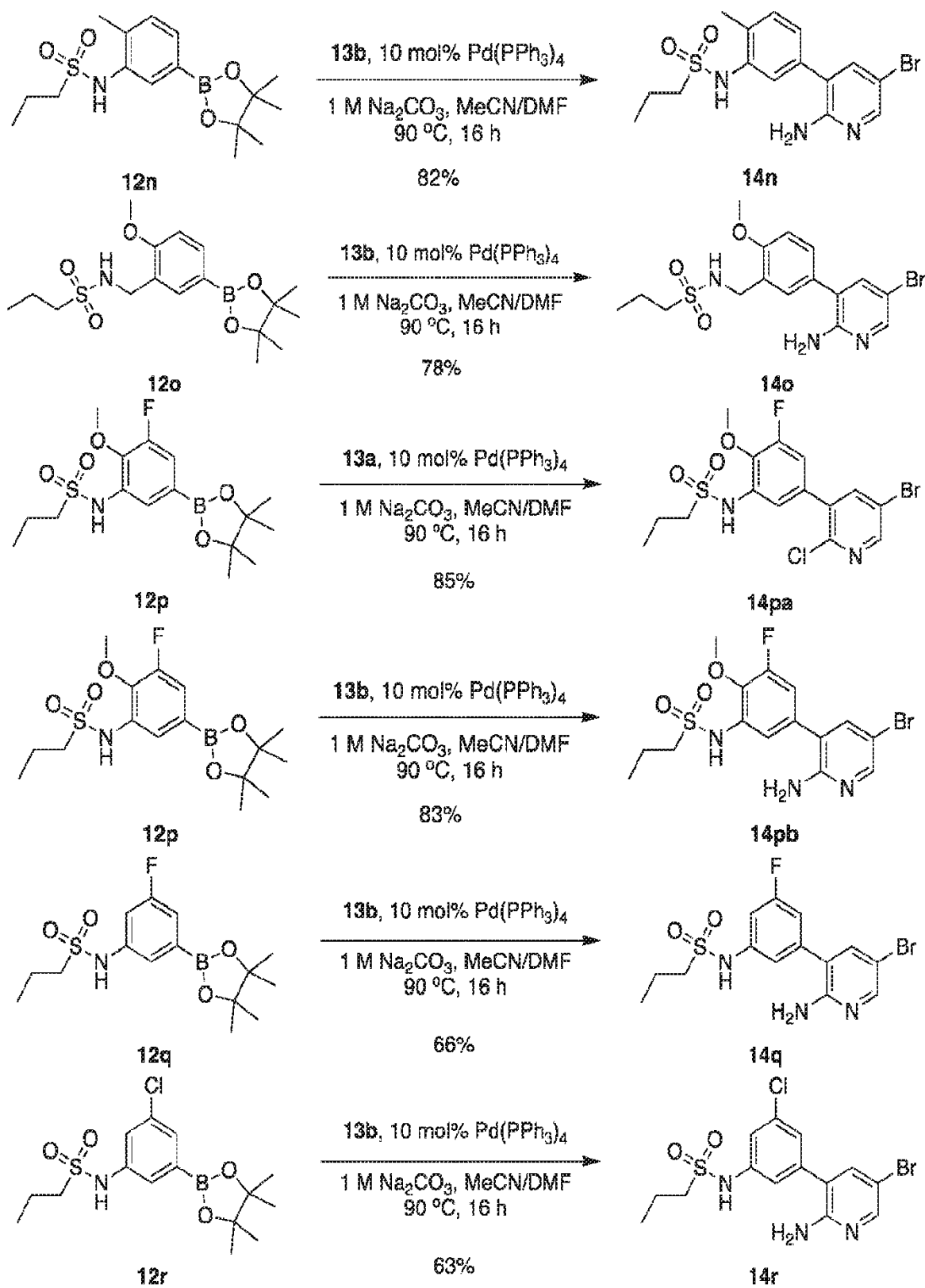


FIG. 36

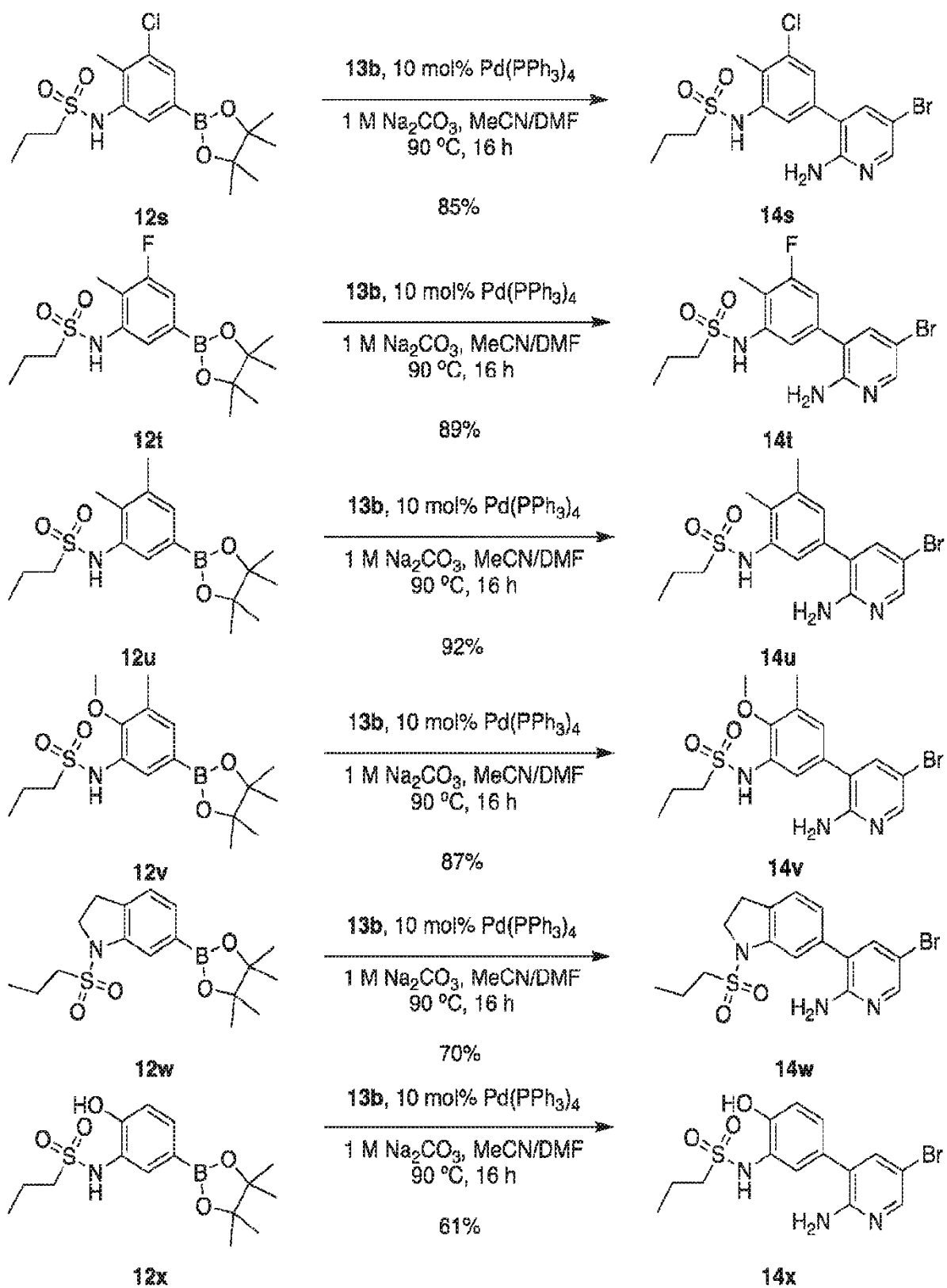


FIG. 37

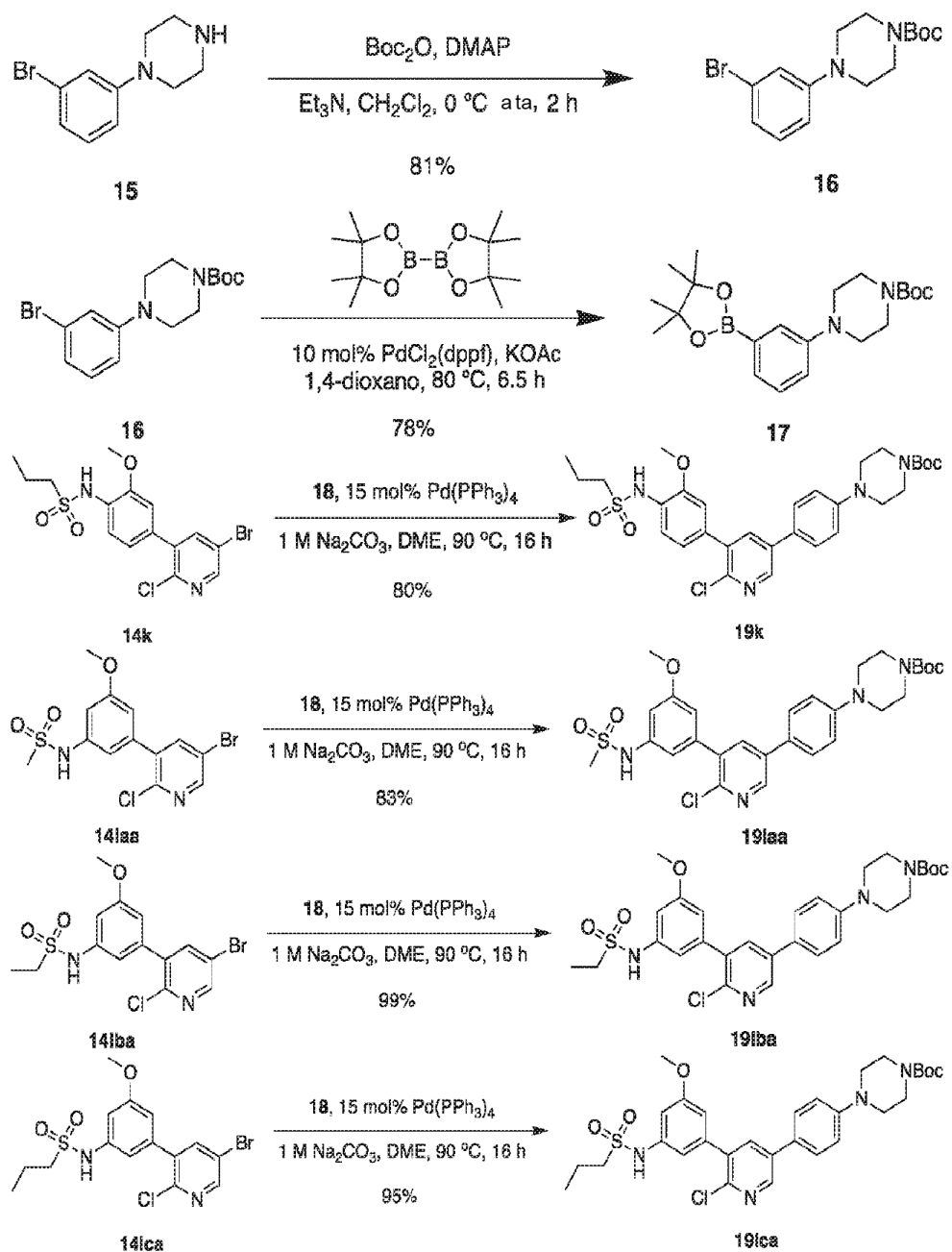


FIG. 38

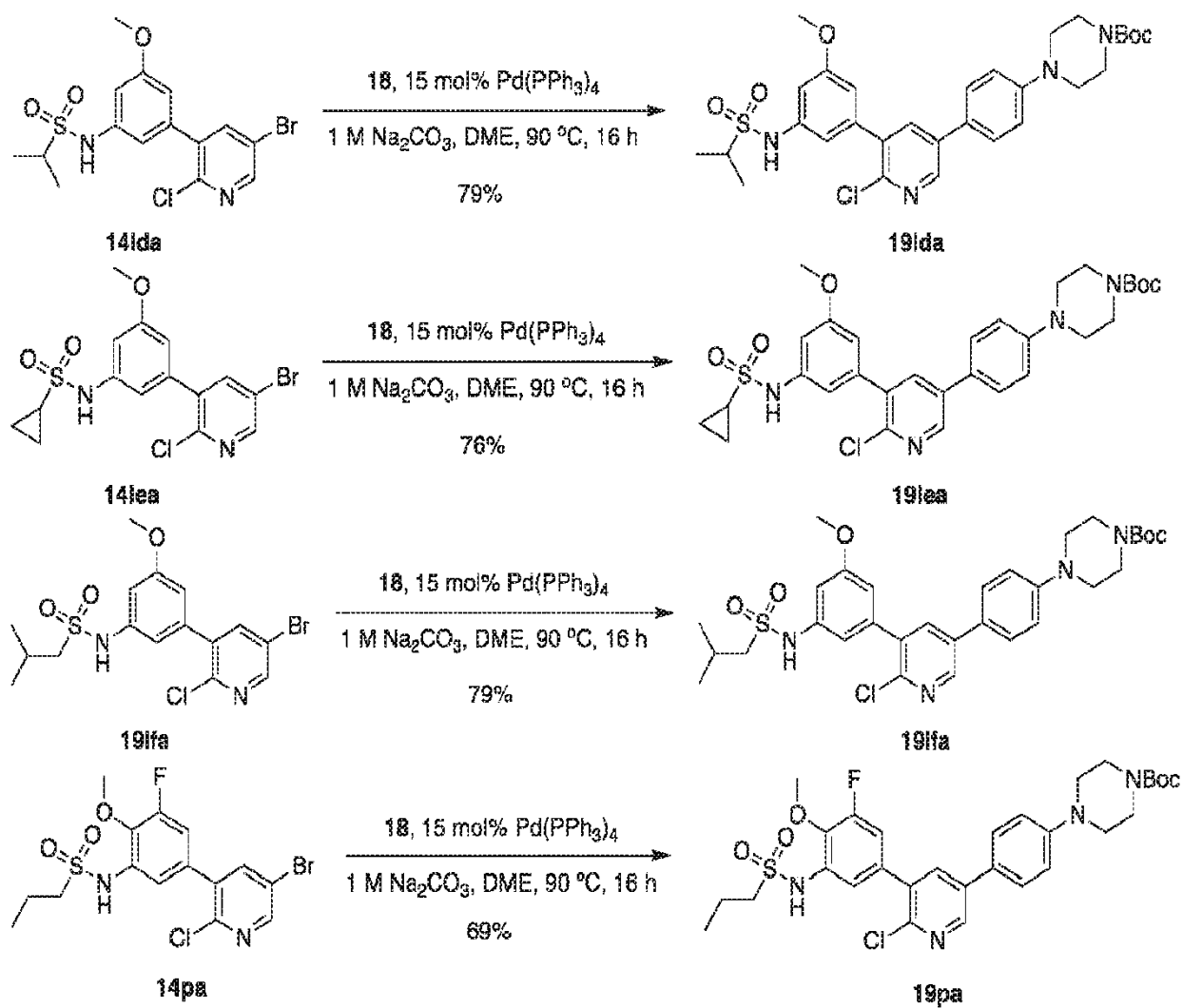


FIG. 39

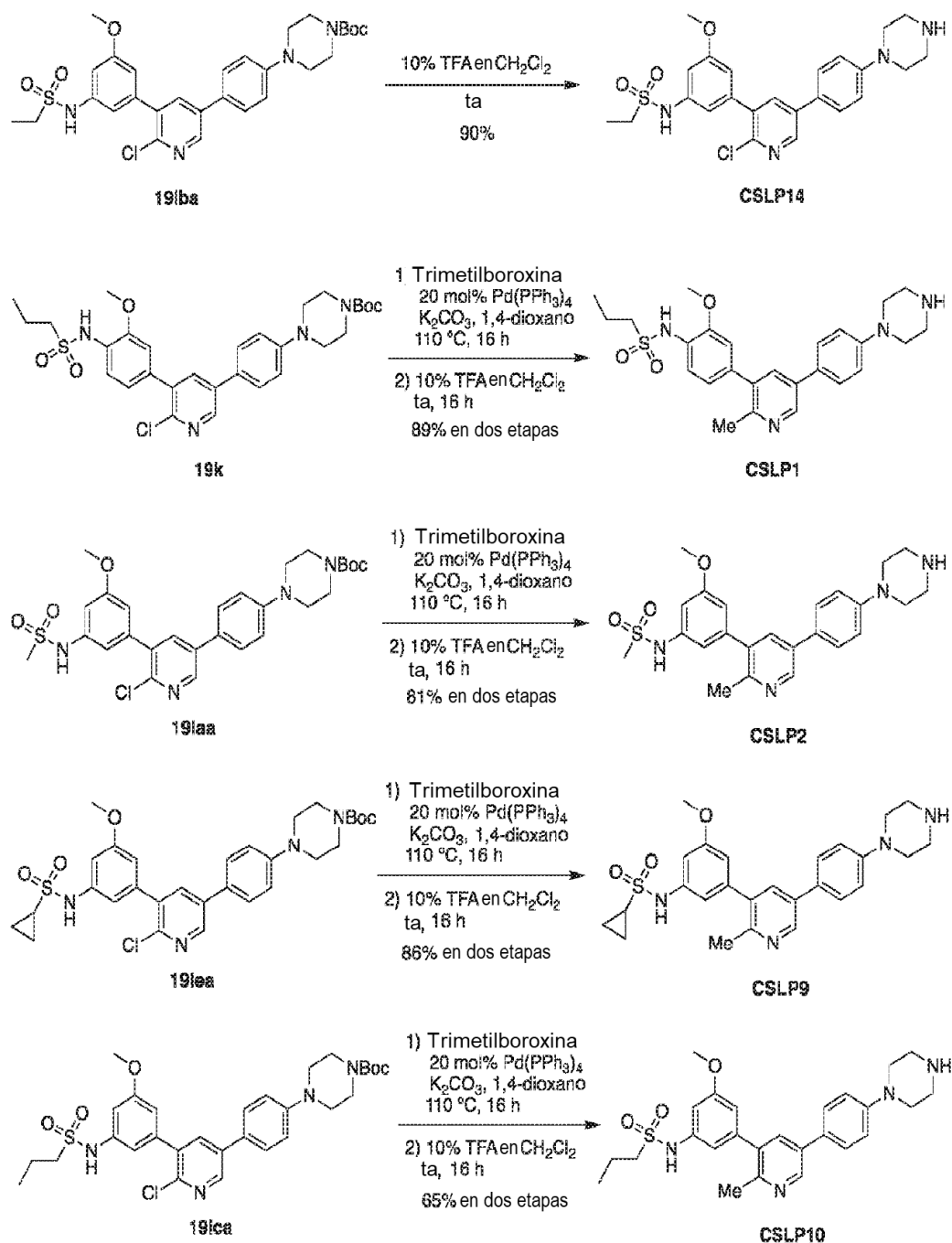


FIG. 40

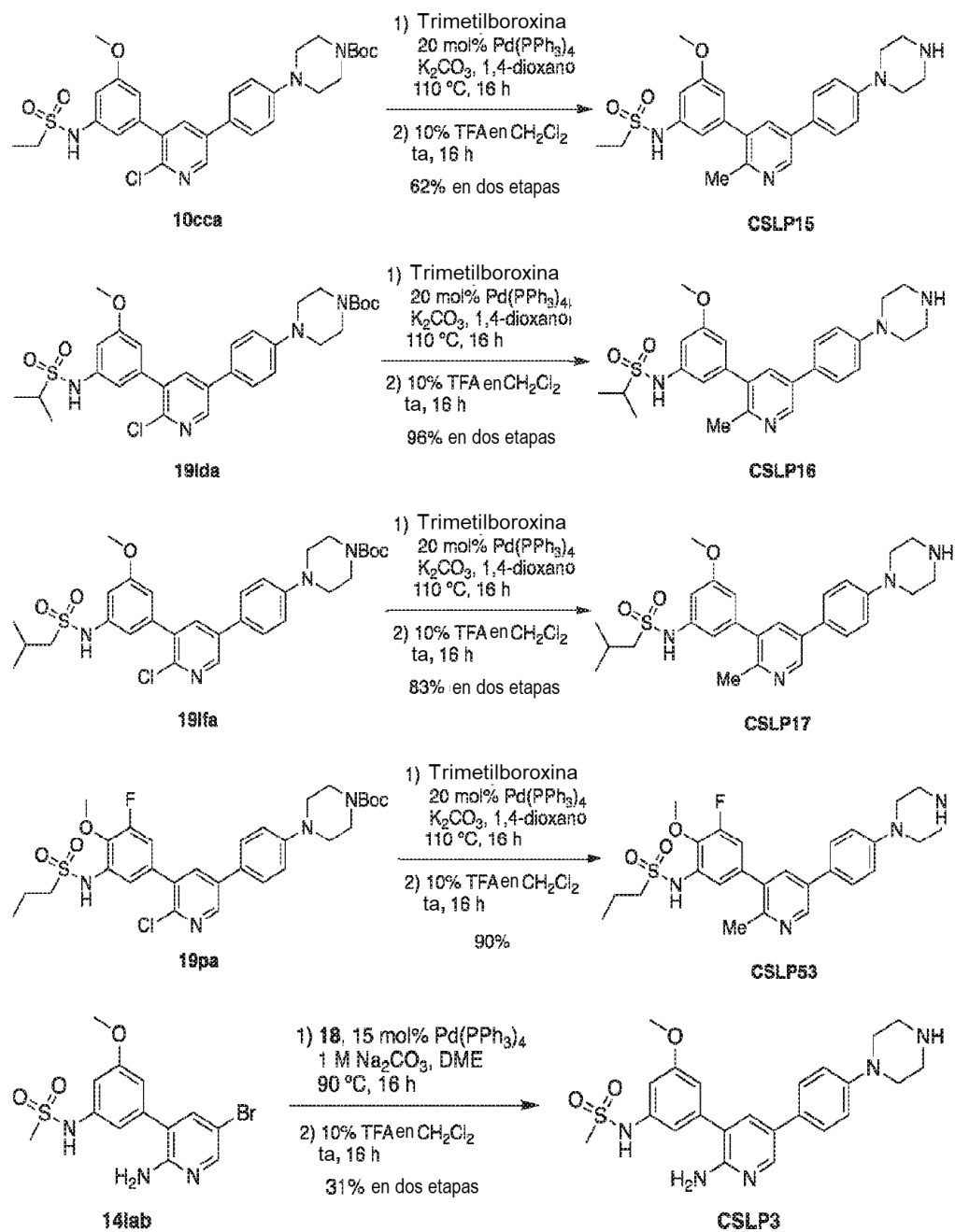


FIG. 41

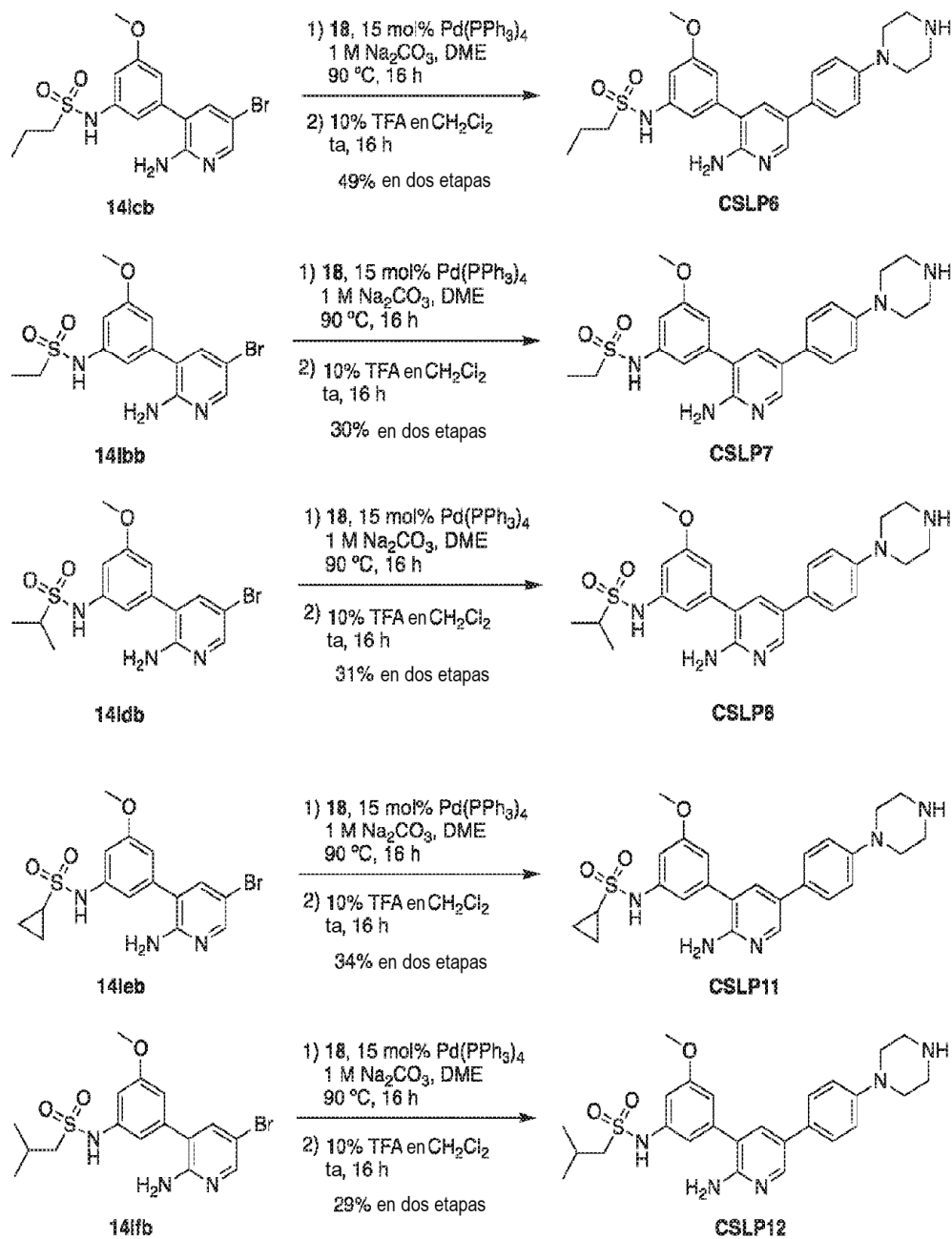


FIG. 42

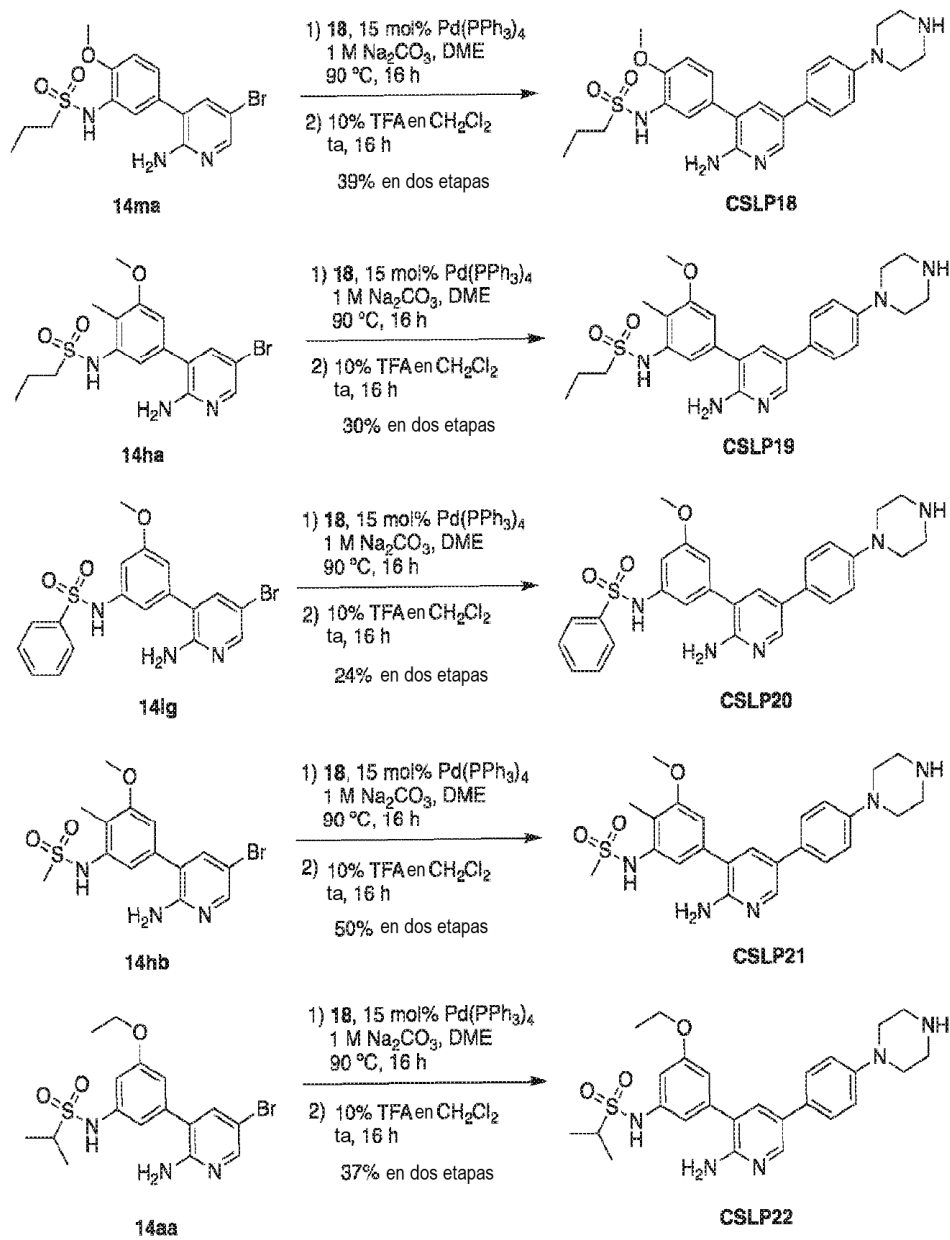


FIG. 43

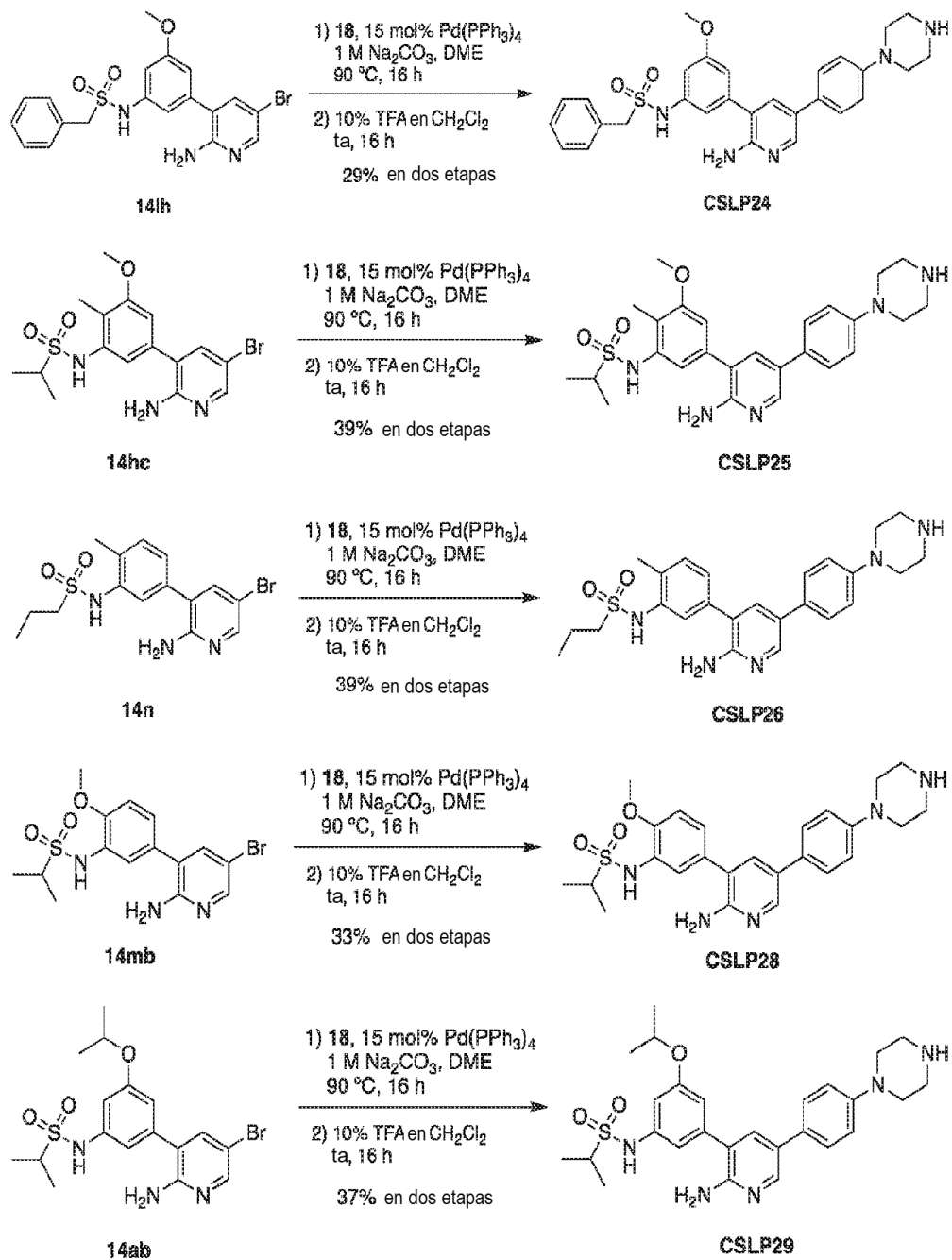


FIG. 44

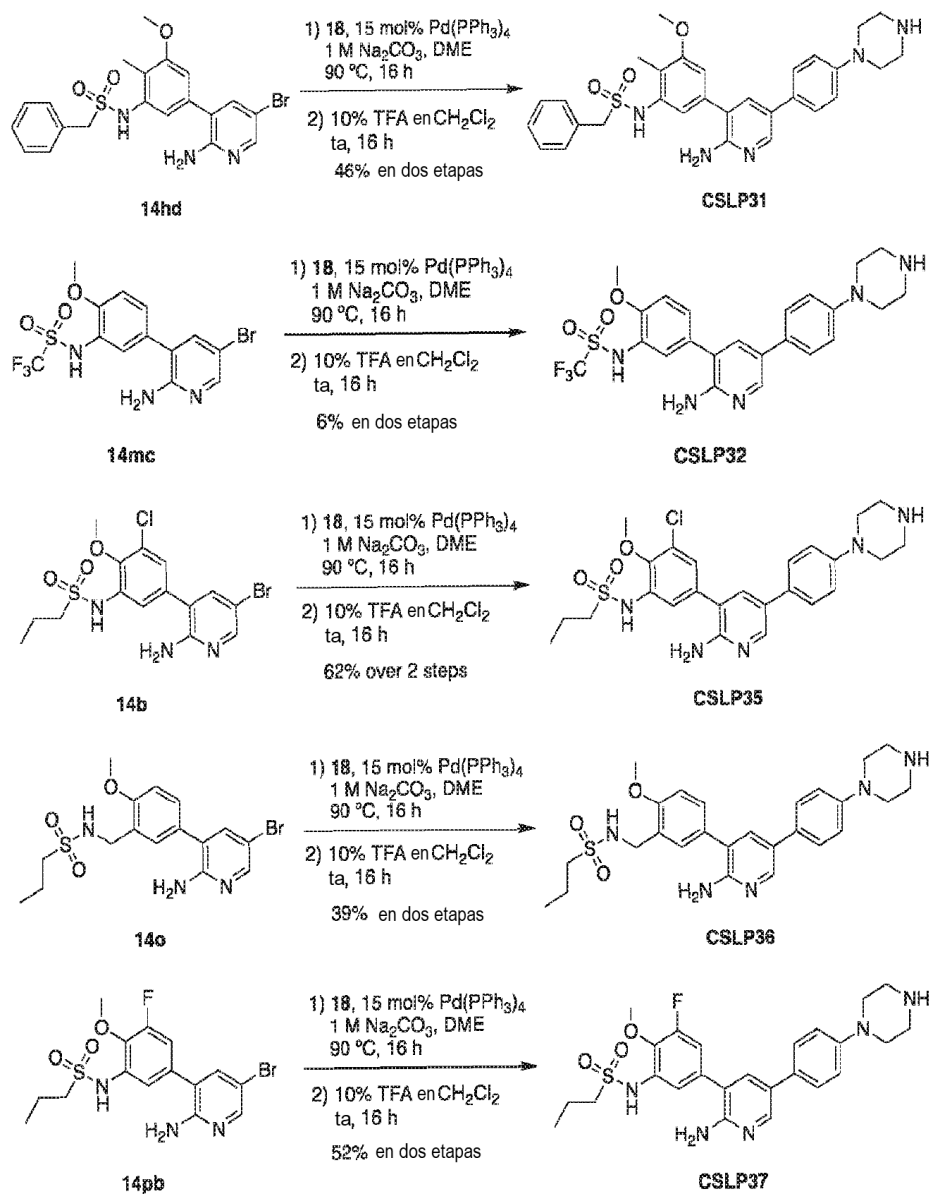


FIG. 45

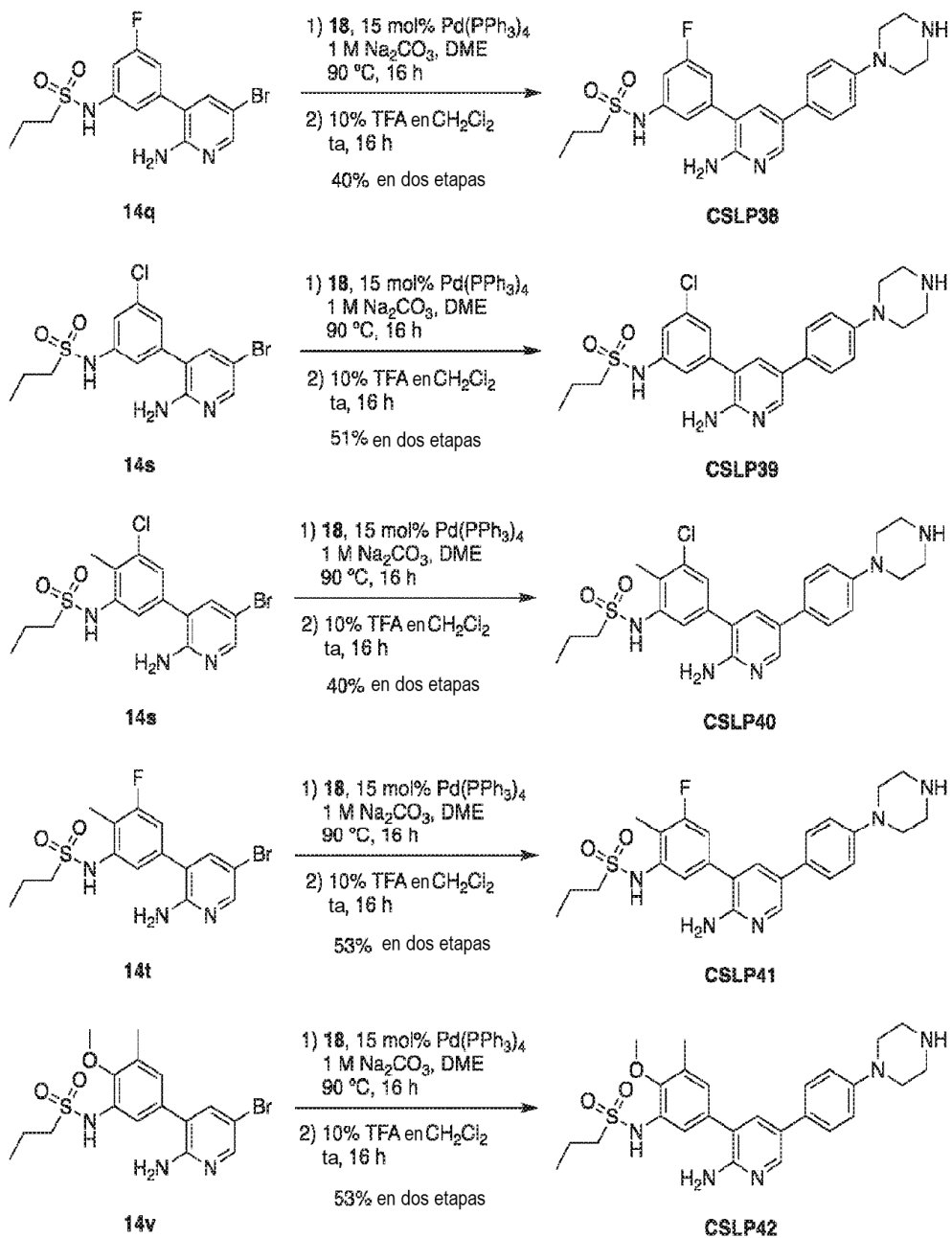


FIG. 46

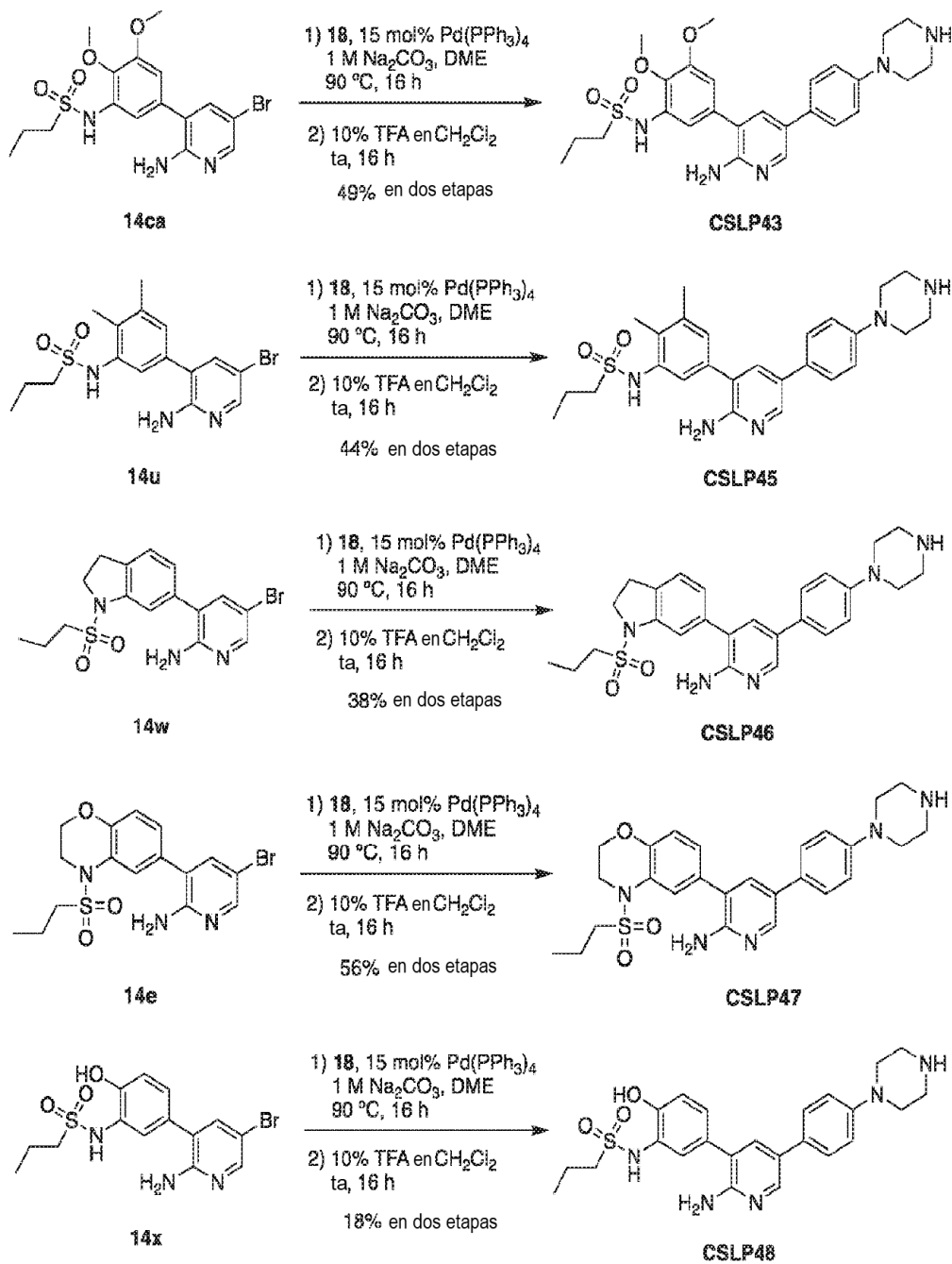


FIG. 47

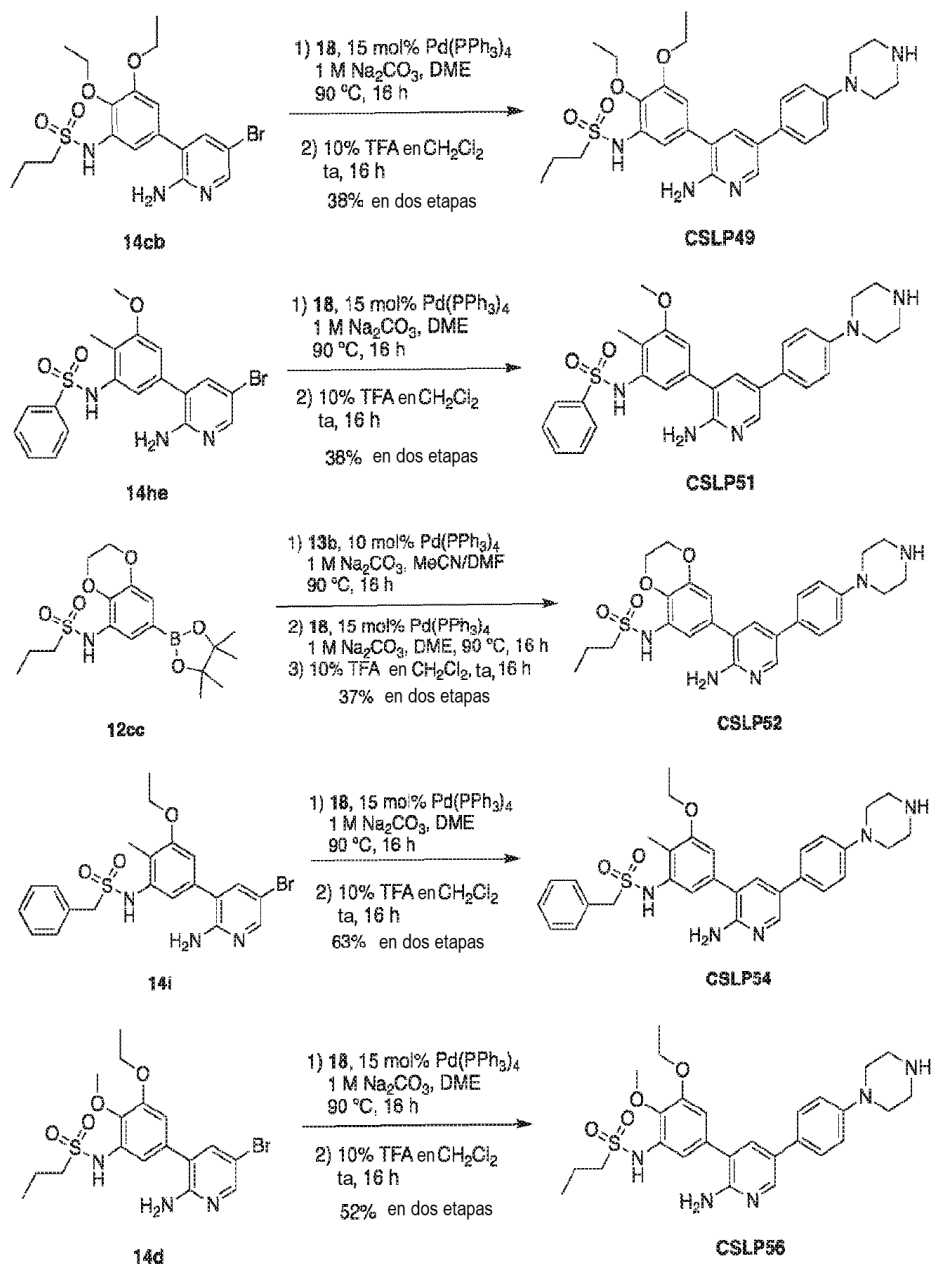


FIG. 48

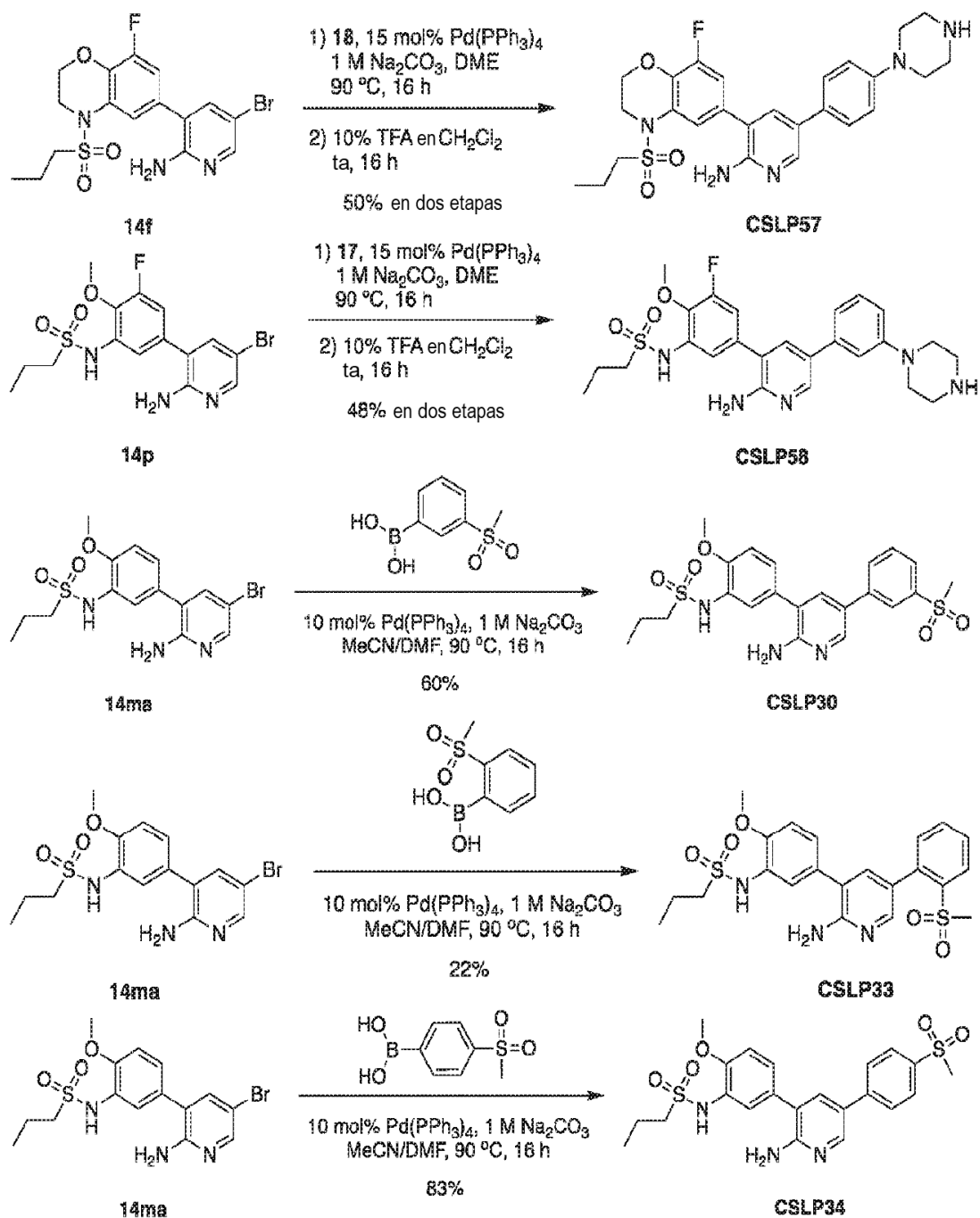


FIG. 49

