SIB **EX5833R**

P070378IT/SM:ECO/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° **15849396.5**, pubblicazione n° **3203840**

a nome di **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**

di **50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, U.S.A.**

* * * * * * * * * *

"MODULATORI DI REGOLATORE DI CONDUTTANZA TRANSMEMBRANA DI FIBROSI CISTICA"

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE

Questa domanda rivendica il beneficio della priorità ai sensi di 35 U.S.C. § 119 su numeri di serie di domande di brevetto U.S.A. provvisorie 62/060.182, depositata il 6 ottobre 2014; 62/114.767, depositata l'11 febbraio 2015; e 62/153.120, depositata il 27 aprile 2015.

CAMPO TECNICO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione presenta composti che sono modulatori del regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) e questi composti per usi in metodi di trattamento, composizioni farmaceutiche, e loro kit.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica recessiva che colpisce circa 30.000 bambini e adulti negli Stati Uniti e circa 30.000 bambini e adulti in Europa. Nonostante i progressi nel trattamento della FC, non esiste una cura.

Nei pazienti con FC, le mutazioni di CFTR espresse in modo endogeno negli epiteli respiratori portano a una ridotta secrezione di anioni apicali causando uno squilibrio nel trasporto di ioni e fluidi. La conseguente diminuzione del trasporto di anioni contribuisce a un maggiore accumulo di muco nel polmone e alle infezioni microbiche che ne derivano che alla fine causano la morte nei pazienti CF. Oltre alla malattia respiratoria, i pazienti CF soffrono tipicamente di problemi gastrointestinali e insufficienza pancreatica che, se non trattata, provoca la morte. Inoltre, la maggior parte dei maschi con fibrosi cistica è sterile e la fertilità è ridotta tra le femmine con fibrosi cistica. In contrasto con i gravi effetti di due copie del gene associato alla CF, gli individui con una singola copia del gene associato alla CF mostrano una maggiore resistenza al colera e alla disidratazione derivante dalla diarrea, forse spiegando la frequenza relativamente alta del gene CF all'interno della popolazione.

L'analisi della sequenza del gene CFTR dei cromosomi CF ha rivelato una varietà di mutazioni che causano malattie (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863:870; e Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451).

Ad oggi, sono state identificate più di 1000 malattie che causano mutazioni nel gene CF (http://cftr2.org). La mutazione più prevalente è una delezione di fenilalanina alla posizione 508 della sequenza di amminoacidi CFTR ed è comunemente indicata come F508del. Questa mutazione si verifica in circa il 70% dei casi di fibrosi cistica ed è associata a una malattia grave.

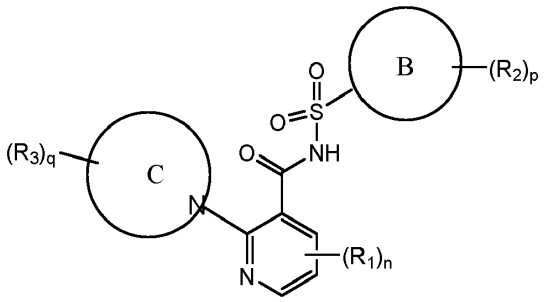
La delezione del residuo 508 in F508del impedisce alla proteina nascente di ripiegarsi correttamente. Ciò risulta nell'incapacità della proteina mutante di uscire dall'ER, e dirigersi verso la membrana plasmatica. Di conseguenza, il numero di canali presenti nella membrana è molto inferiore a quello osservato nelle cellule che esprimono CFTR di tipo selvatico. Oltre alla compromissione del traffico, la mutazione si traduce in un difetto dell'azionamento dei canali. Insieme, il numero ridotto di canali nella membrana e l'azionamento difettoso portano a un ridotto trasporto di anioni attraverso gli epiteli, con conseguente trasporto di ioni e fluidi difettoso. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Gli studi hanno dimostrato, tuttavia, che il numero ridotto di F508del nella membrana è funzionale, sebbene inferiore al CFTR di tipo selvatico. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., Supra; Pasyk e Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Oltre a F508del, altre mutazioni che causano malattie nella CFTR che provocano difetti di traffico, sintesi e/o azionamento dei canali potrebbero essere regolate verso l'alto o verso il basso per alterare la secrezione di anioni e modificare la progressione e/o la gravità della malattia.

WO 2010/123822 descrive derivati di piridazina solfonammide e il loro uso in metodi per il trattamento di una malattia che risponde all'inibizione della CFTR funzionale, e in particolare nel trattamento della diarrea e della malattia del rene policistico.

Di conseguenza, sono necessari nuovi trattamenti per la fibrosi cistica.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

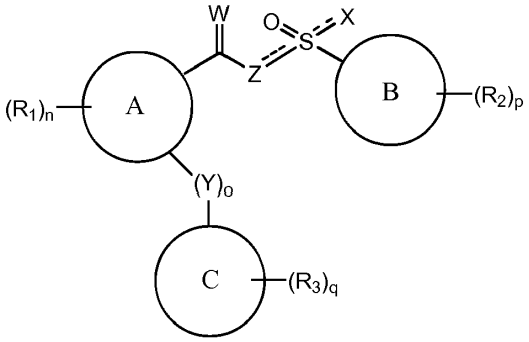
L'invenzione presenta un composto di formula Ib-iii:



Ib-iii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui Anello B, Anello C, R_1, R_2 n, p e q sono definiti nelle rivendicazioni. Tutti gli argomenti presenti nella descrizione che non rientrano nel campo delle rivendicazioni sono ritenuti una descrizione e non parte dell'invenzione, che si riferisce unicamente all'argomento delle rivendicazioni.

Nella presente sono anche descritti composti di formula I:



I,

o un loro sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello A è un anello C6-C10 arilico; anello C3-C10 cicloalchilico; o un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello B è un anello C3-C10 cicloalchilico; un anello C6-C10 arilico; o un anello C4-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S,N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico; un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, NR, O, o S; o un anello C3-C10 cicloalchilico;

W è O, NR, o S;

X è O o NR;

Y è indipendentemente CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

Z è NR o CHR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono opzionalmente e indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo =CH_2 o =O;

R_3 è alogeno; CN; OH; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO_2Cl-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

---- è un legame singolo o un doppio legame;

a condizione che le porzioni contenenti anello B e anello C sono sostituite in posizioni adiacenti su anello A.

La presente invenzione presenta anche loro composizioni farmaceutiche, che possono includere agenti addizionali, e composti di formula Ib-iii per l'uso in metodi di trattamento della fibrosi cistica, comprendenti la somministrazione di composti di formula Ib-iii a un soggetto che ne ha bisogno. La presente invenzione presenta anche kit comprendenti composti di formula Ib-iii.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Figura 1 descrive un elenco di mutazioni CFTR per nome, nome della proteina, e nome tradizionale che in un aspetto dell'invenzione un paziente può possedere ed essere trattabile con i composti e composizioni della presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Definizioni

Come qui usato, "CFTR" sta per regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica.

Come qui usato, "mutazioni" può riferirsi a mutazioni nel gene CFTR o nella proteina CFTR. Una "mutazione CFTR" si riferisce a una mutazione nel gene CFTR e una "mutazione CFTR" si riferisce a una mutazione nella proteina CFTR. Un difetto genetico o una mutazione, o un cambiamento nei nucleotidi in un gene, in generale, si traduce in una mutazione nella proteina CFTR tradotta da quel gene.

Come usato nella presente, una "mutazione F508del" o "F508del" è una mutazione specifica all'interno della proteina CFTR. La mutazione è una delezione dei tre nucleotidi che comprendono il codone per l'amminoacido fenilalanina in posizione 508, risultante in una proteina CFTR priva di questo residuo di fenilalanina.

Il termine "mutazione di azionamento di CFTR" come qui usato significa una mutazione CFTR che si traduce nella produzione di una proteina CFTR per la quale il difetto predominante è una bassa probabilità di canale aperto rispetto al normale CFTR (Van Goor, F., Hadida S. e Grootenhuis P., "Pharmacological Rescue of Mutant

CFTR function for the treatment of Cystic Fibrosis", Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008)). Le mutazioni di azionamento includono, ma non sono limitate a, G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, e G1349D.

Come qui usato, un paziente che è "omozigote" per una particolare mutazione, ad es. F508del, ha la stessa mutazione su ogni allele.

Come qui usato, un paziente che è "eterozigote" per una particolare mutazione, ad es. F508del, ha questa mutazione su un allele e una diversa mutazione sull'altro allele.

Come qui usato, il termine "modulatore" si riferisce a un composto che aumenta l'attività di un composto biologico come una proteina. Ad esempio, un modulatore CFTR è un composto che aumenta l'attività di CFTR. L'aumento dell'attività risultante da un modulatore CFTR può avvenire attraverso un meccanismo correttore o un meccanismo potenziatore come descritto di seguito.

Come usato nella presente, il termine "correttore di CFTR" si riferisce a un composto che aumenta la quantità di proteina CFTR funzionale sulla superficie cellulare, con conseguente aumento del trasporto ionico.

Come usato nella presente, il termine "potenziatore CFTR" si riferisce a un composto che aumenta l'attività del canale della proteina CFTR situata sulla superficie cellulare, risultante in aumento del trasporto ionico.

Come qui usato, il termine "indurre", come nell'indurre l'attività CFTR, si riferisce all'aumento dell'attività CFTR, sia tramite il correttore, il potenziatore o altro meccanismo.

Come qui usato, il termine "ingrediente farmaceutico attivo" o "API" si riferisce a un composto biologicamente attivo.

Un "paziente", "soggetto" o "individuo" sono usati in modo equivalente e si riferiscono a un animale umano o non umano. Il termine include mammiferi come gli esseri umani.

I termini "dose efficace" o "quantità efficace" sono usati in modo equivalente nella presente e si riferiscono a quella quantità che produce l'effetto desiderato per il quale viene somministrato (ad es., miglioramento della CF o di un sintomo di CF o riduzione della gravità della CF o di un sintomo di CF). La quantità esatta dipenderà dallo scopo del trattamento e sarà accertabile da un esperto nella tecnica usando tecniche note (vedere, ad

esempio, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Come usati nella presente, i termini "trattamento", "trattare" e simili generalmente indicano il miglioramento della CF o dei suoi sintomi o la diminuzione della gravità della CF o dei suoi sintomi in un soggetto. Il "trattamento", come qui usato, include, ma non è limitato a, quanto segue: aumento della crescita del soggetto, aumento di peso, riduzione del muco nei polmoni, miglioramento della funzionalità pancreatica e/o epatica, riduzione dei casi di infezioni toraciche, e/o casi ridotti di tosse o mancanza di respiro. Miglioramenti o diminuzione della gravità di una qualsiasi di queste condizioni possono essere prontamente valutati secondo metodi e tecniche standard noti nella tecnica.

Come qui usato, il termine "in combinazione con" quando si fa riferimento a due o più composti o agenti significa che l'ordine di somministrazione include i composti o gli agenti che vengono somministrati prima, in concomitanza o successivamente l'uno con l'altro al paziente.

Come qui usata, la frase "opzionalmente sostituito" è usata in modo equivalente con la frase "sostituito o non sostituito."

Come descritto nella presente, i composti all'interno delle composizioni dell'invenzione possono opzionalmente essere sostituiti con uno o più sostituenti, come sono illustrati generalmente sopra, o come esemplificati da particolari classi, sottoclassi e specie dell'invenzione (come i composti elencati nella Tabella 1). Come qui descritto nelle formule I-Id-ii, le variabili R1-R4 nelle formule I-Id-ii comprendono gruppi specifici, come, ad esempio, alchile, alchenile, alchinile, alcossile, eteroarile, eterociclico, cicloalchile e arile, ecc. Salvo diversa indicazione, ciascuno dei gruppi specifici per le variabili R1-R4 può essere opzionalmente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra alogeno, fosfo, OH, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, fluoroalchile, alchile, alchenile, alchinile, nitro-gruppo, CN, ossidrile e (C1-C9alchilene)-E in cui fino a 4 unità CH2 vengono sostituite indipendentemente con O, S, SO2, SO, CO, NH, N-alchile, N-alchenile o N-alchinile ed E è H, arile, cicloalchile, eterocicloalchile, eteroarile, alcossile, CN o CF3, inoltre ciascuno di arile, cicloalchile, eterocicloalchile ed eteroarile è opzionalmente sostituito con uno o più gruppi selezionati tra alogeno, alchile, gruppo amminico, CN, alchenile, alchinile e alcossile.

Come riconoscerà un ordinario esperto nella tecnica, le combinazioni di sostituenti previste da questa invenzione sono quelle combinazioni che danno come risultato la formazione di composti stabili o chimicamente ammissibili. Il termine "stabile", come usato nella presente, si riferisce a composti che non sono sostanzialmente alterati quando sottoposti a condizioni per consentire la loro produzione, rilevamento e preferibilmente il loro recupero, purificazione e uso per uno o più degli scopi qui descritti. In alcune realizzazioni, un composto stabile o un composto chimicamente fattibile è uno che non è sostanzialmente alterato quando mantenuto a una temperatura di 40°C o meno, in assenza di umidità o altre condizioni chimicamente reattive, per almeno una settimana. Quando due gruppi alcossilici sono legati allo stesso atomo o ad atomi adiacenti, i due gruppi alcossilici possono formare un anello insieme all'atomo o agli atomi a cui sono legati.

Come descritto nella presente, i sostituenti o le variabili (come R e R1-R4 nella formula I-Id-il) possono essere selezionati da più di un gruppo specifico. Nella misura in cui un gruppo specifico per una variabile può includere o sovrapporsi a un altro gruppo specifico per la stessa variabile, il gruppo specifico più ristretto è escluso dal gruppo specifico più ampio. In altre parole, la doppia inclusione non può esistere.

In generale, il termine "sostituito", preceduto o meno dal termine "opzionalmente", si riferisce alla sostituzione dei radicali idrogeno in una data struttura con il radicale di un sostituente specificato. Sostituenti specifici sono descritti sopra nelle definizioni e sotto nella descrizione di composti e loro esempi. Salvo diversa indicazione, un gruppo opzionalmente sostituito può avere un sostituente in ciascuna posizione sostituibile del gruppo e quando più di una posizione in una data struttura può essere sostituita con più di un sostituente selezionato da un gruppo specificato, il sostituente può essere uguale o diverso in ogni posizione. Come riconoscerà un ordinario esperto nella tecnica, le combinazioni di sostituenti previste dalla presente invenzione sono quelle combinazioni che danno come risultato la formazione di composti stabili o chimicamente ammissibili.

La frase "fino a", come qui usata, si riferisce a zero o a qualsiasi numero intero che è uguale o inferiore al numero che segue la frase. Ad esempio, "fino a 3" indica uno qualsiasi di 0, 1, 2 e 3.

I termini "circa" e "approssimativamente", quando usati in relazione a dosi, quantità o percentuale in peso di ingredienti di una composizione o forma di dosaggio, indicano una dose, quantità o percentuale in peso

riconosciuta da una persona esperta nella tecnica per fornire un effetto farmacologico equivalente a quello ottenuto dalla dose, quantità o percentuale in peso specificate. In particolare, il termine "circa" o "approssimativamente" indica un errore accettabile per un valore particolare determinato da un esperto nella tecnica, che dipende in parte da come il valore viene misurato o determinato. In alcune realizzazioni, il termine "circa" o "approssimativamente" significa entro 1, 2, 3 o 4 deviazioni standard. In alcune realizzazioni, il termine "circa" o "approssimativamente" significa tra 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3% , 2%, 1%, 0,5%, 0,1% o 0,05% di un dato valore o intervallo.

Il termine "adiacente" come qui usato si riferisce a posizioni sull'anello in cui i due atomi dell'anello sono legati l'uno all'altro. Due atomi dell'anello con un atomo dell'anello intermedio non sono considerati adiacenti anche quando quell'atomo intermedio non consente la sostituzione a causa della valenza.

Il termine "alifatico", "gruppo alifatico", come qui usato, significa una catena idrocarburica a catena lineare (cioè non ramificata) o ramificata che è completamente satura o che contiene una o più unità di insaturazione. Se non diversamente specificato, i gruppi alifatici contengono 1-20 atomi di carbonio alifatici. In alcune realizzazioni, i gruppi alifatici contengono 1-10 atomi di carbonio alifatici. In altre realizzazioni, i gruppi alifatici contengono 1-8 atomi di carbonio alifatici. In ancora altre realizzazioni, i gruppi alifatici contengono 1-6 atomi di carbonio alifatici, e in ancora altre realizzazioni i gruppi alifatici contengono 1-4 atomi di carbonio alifatici. Gruppi alifatici adatti includono, ma non sono limitati a, gruppi di alchile, alchenile, alchinile lineari o ramificati, sostituiti o non sostituiti.

Il termine "spiro" come qui usato, significa un sistema a due anelli in cui entrambi gli anelli condividono un solo atomo comune.

Il termine "cicloalifatico" o "cicloalchile" indica un idrocarburo monociclico, biciclico (condensato o spiro-ciclico), triciclico (condensato o spiro-ciclico) o propellano che ha un singolo punto di attacco al resto della molecola e che è completamente saturo o contiene una o più unità di insaturazione, ma nessuno dei singoli anelli nell'idrocarburo monociclico, biciclico o triciclico è aromatico. Il singolo punto di attacco può essere sul carbonio saturo o insaturo. In alcune realizzazioni, "cicloalifatico" o "cicloalchile" si riferisce a un idrocarburo

C3-C8 monociclico o un idrocarburo C8-C12 biciclico completamente saturo o che contiene una o più unità di insaturazione, ma nessuno dei singoli anelli nell'idrocarburo C3-C8 monociclico o nell'idrocarburo biciclico condensato C8-C12 è aromatico e ha un unico punto di attacco al resto della molecola in cui ogni anello individuale in detto sistema ad anello biciclico ha 3-7 membri.

Come qui usato, un gruppo "alchilico" si riferisce a un gruppo idrocarburico saturo contenente 1-20 (ad esempio, 1-6 o 1-12) atomi di carbonio. Un gruppo alchilico può essere lineare o ramificato. Esempi di gruppi alchilici includono, ma non sono limitati a, metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, sec-butile, terz-butile, n-pentile, n-eptile o 2-etilesile.

Come qui usato, un gruppo "alchenilico" si riferisce a un gruppo idrocarburico che contiene 2-20 (ad esempio, 2-12, 2-6 o 2-4) atomi di carbonio e almeno un doppio legame. Come un gruppo alchilico, un gruppo alchenilico può essere lineare o ramificato. Il punto di attacco può essere su un carbonio saturo o su un carbonio insaturo. Esempi di un gruppo alchenilico includono, ma non sono limitati a, allile, isoprenile, 2-butenile e 2-esenile.

Come qui usato, un gruppo "alchinilico" si riferisce a un gruppo idrocarburico che contiene 2-20 (ad esempio, 2-12, 2-6 o 2-4) atomi di carbonio e ha almeno un triplo legame. Un gruppo alchinilico può essere lineare o ramificato. Il punto di attacco può essere su un carbonio saturo o su un carbonio insaturo. Esempi di un gruppo alchinilico includono, ma non sono limitati a, propargile e butinile.

Come qui usato, un gruppo "alcossilico" si riferisce a -O-alchile, O-alchenile o O-alchinile, in cui alchile, alchenile e alchinile sono come definiti sopra.

Come qui usato, "fluoroalchile" o "fluoroalcossile" si riferisce ad alchile o alcossile in cui uno o più idrogeni sono sostituiti con un fluoro.

Come qui usato, un "gruppo amminico" si riferisce a NH_2 che è opzionalmente sostituito con uno o due gruppi scelti indipendentemente tra alchile, cicloalchile ed eterocicloalchile.

Il termine "gruppo che attira gli elettroni", come qui usato, significa un atomo o un gruppo che è elettronegativo rispetto all'idrogeno. Vedere, ad esempio, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", Jerry March, 4a Ed., John Wiley & Sons (1992), ad es., pp. 14-16, 18-19, ecc. Tali sostituenti

illustrativi includono alogeno come Cl, Br o F, CN, COOH, CF3, ecc.

Se non diversamente specificato, il termine "eterociclo", "eterociclile", "eterocicloalifatico", "eterocicloalchile" o "eterociclico" come qui usato indica sistemi ad anello monociclico, biciclico (condensato o spiro-ciclico), triciclico (condensato o spiro-ciclico) o propellano in quale o più atomi dell'anello in uno o più elementi dell'anello è un eteroatomo scelto indipendentemente e nessuno dei singoli anelli nel sistema è aromatico. Gli anelli eterociclici possono essere saturi o possono contenere uno o più legami insaturi. In alcune realizzazioni, il gruppo di "eterociclo", "eterociclile", "eterocicloalifatico", "eterocicloalchile" o "eterociclico" ha da tre a quattordici membri dell'anello in cui uno o più membri dell'anello è un eteroatomo scelto indipendentemente da ossigeno, zolfo, azoto, o fosforo, e ogni anello nel sistema ad anello contiene da 3 a 7 membri dell'anello. Il punto di attacco può essere sul carbonio o sull'eteroatomo.

Il termine "eteroatomo" significa ossigeno, zolfo, azoto, fosforo o silicio (inclusa qualsiasi forma ossidata di azoto, zolfo, fosforo o silicio; la forma quaternizzata di qualsiasi azoto basico o; un azoto sostituibile di un anello eterociclico, per esempio N (come in 3,4-diidro-2H-pirrolile), NH (come in pirrolidinile) o NR^+ (come in pirrolidinile N-sostituito)).

Il termine "insaturo", come qui usato, significa che una porzione ha una o più unità di insaturazione ma non è aromatica.

Il termine "alcossile", o "tioalchile", come qui usato, si riferisce a un gruppo alchilico, come precedentemente definito, attaccato alla catena di carbonio principale attraverso un atomo di ossigeno ("alcossile") o zolfo ("tioalchile").

Il termine "arile" usato da solo o come parte di una porzione più grande come in "arilalchile", "arilalcossile" o "arilossialchile", si riferisce a sistemi ad anello idrocarburico monociclici, biciclici (condensati) e triciclici (condensati o spiro-ciclici) aventi un totale da cinque a quattordici atomi di carbonio nell'anello, in cui almeno un anello nel sistema è aromatico e in cui ciascun anello nel sistema contiene da 3 a 7 atomi di carbonio nell'anello. Il termine "arile" può essere usato in modo equivalente con il termine "anello arilico".

Il termine "eteroarile", usato da solo o come parte di una porzione più grande come in "eteroaralchile" o

"eteroarilalcossile", si riferisce a sistemi ad anello monociclico, biciclico (condensato) e triciclico (condensato o spiro-ciclico) con un totale da cinque a quattordici elementi d'anello, in cui almeno un anello nel sistema è aromatico, almeno un anello nel sistema contiene uno o più eteroatomi, e in cui ogni anello nel sistema contiene da 3 a 7 elementi d'anello. Il termine "eteroarile" può essere usato in modo intercambiabile con il termine "anello eteroarilico" o il termine "eteroarile".

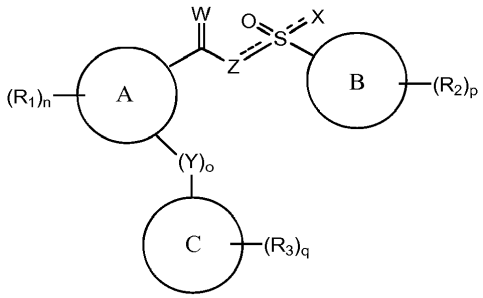
Il termine "alchilene" si riferisce a una catena idrocarburica lineare o ramificata che può essere completamente satura o avere una o più unità di insaturazione e ha due punti di attacco al resto della molecola.

Il termine "profarmaco", come qui usato, rappresenta un composto che viene trasformato *in vivo* in un composto secondo una qualsiasi delle formule qui elencate. Tale trasformazione può essere effettuata, ad esempio, dall'idrolisi nel sangue o dalla trasformazione enzimatica della forma del profarmaco alla forma madre nel sangue o nei tessuti. I profarmaci dei composti dell'invenzione possono essere, per esempio, ammidi. Le ammidi che possono essere usate come profarmaci nella presente invenzione sono fenilammidi, ammidi alifatiche (C_1-C_{24}), acilossimetilammidi, uree, carbammati e ammidi di amminoacidi. Ad esempio, un composto dell'invenzione che contiene un gruppo NH può essere acilato in questa posizione nella sua forma di profarmaco. Altre forme di profarmaco includono esteri, come ad esempio esteri fenilici, esteri alifatici (C_1-C_{24}), esteri acilossimetilici, carbonati, carbammati ed esteri di amminoacidi. Una discussione approfondita sui profarmaci è fornita in T. Higuchi e V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, volo. 14 dell'A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, e Judkins et al., *Synthetic Communications* 26 (23): 4351-4367, 1996. È anche descritto un profarmaco di una qualsiasi delle formule o dei composti qui elencati.

Il termine "isosteri" o "bioisosteri", come qui usato, si riferisce a composti risultanti dallo scambio di un atomo o gruppo di atomi per creare un nuovo composto con proprietà biologiche simili al composto originario. La sostituzione bioisosterica può essere basata fisicamente o topologicamente. Ad esempio, un sostituto isosterico di un acido carbossilico è $CONHSO_2$(alchile o arile)) come $CONHSO_2Me$. Un'ulteriore discussione sull'isosteria è fornita in R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, seconda edizione, Elsevier

Academic Press, 2004. È anche descritto un isostero di una qualsiasi delle formule o dei composti qui elencati.

Nelle formule e nei disegni, una linea che attraversa un anello e legata ad un gruppo R come, ad esempio, R_2 nella seguente formula



significa che il gruppo R può essere legato a qualsiasi carbonio, o se applicabile, eteroatomo come N, di quell'anello, incluso qualsiasi anello condensato, secondo quando la valenza consente.

All'interno di una definizione di termine come, ad esempio, R_1 fino a R_3 quando una unità CH_2 o, in modo equivalente, un'unità di metilene può essere sostituita da O, CO, S, SO, SO_2, o NR; si intende includere qualsiasi unità CH_2, compreso un CH_2 all'interno di un gruppo terminale metile o metilene. Ad esempio, $-CH_2CH_2CH_2SH$ rientra nella definizione di C1-C9 alchilene-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono sostituite indipendentemente da O, CO, S, SO, SO_2, o NR perché l'unità CH_2 del gruppo metilico terminale è stata sostituita da S. Considerazioni analoghe si applicano a definizioni come $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$ o $-CH_2CH_2NH_2$.

Salvo diversa indicazione, le strutture qui illustrate intendono anche includere tutte le forme isomeriche (ad esempio, enantiomeriche, diastereomeriche e geometriche (o conformazionali)) della struttura; per esempio, le configurazioni R e S per ogni centro asimmetrico, isomeri del doppio legame (Z) ed (E) e isomeri conformazionali (Z) ed (E). Pertanto, singoli isomeri stereochimici così come miscele enantiomeriche, diastereomeriche e geometriche (o conformazionali) dei presenti composti rientrano nell'ambito dell'invenzione. Quando gli enantiomeri di una miscela racemica sono stati separati, ma la chimica assoluta non è stata ancora determinata, la struttura del composto è rappresentata con una linea ondulata.

Salvo diversa indicazione, tutte le forme tautomeriche dei composti dell'invenzione rientrano nell'ambito dell'invenzione. Pertanto, rientrano nell'ambito dell'invenzione i tautomeri dei composti di formula da I a Id-ii.

Nella misura in cui una definizione nella presente domanda differisce da qualsiasi definizione in una domanda qui citata, la definizione nella presente domanda prevale.

CFTR è un canale anionico mediato da cAMP/ATP espresso in una varietà di tipi di cellule, comprese le cellule epiteliali assorbenti e secretorie, dove regola il flusso anionico attraverso la membrana, così come l'attività di altri canali ionici e proteine. Nelle cellule epiteliali, il normale funzionamento del CFTR è fondamentale per il mantenimento del trasporto degli elettroliti in tutto il corpo, compresi i tessuti respiratori e digestivi. Il CFTR è composto da circa 1480 amminoacidi che codificano per una proteina costituita da una ripetizione *tandem* di domini transmembrana, ciascuno contenente sei eliche transmembrana e un dominio di legame nucleotidico. I due domini transmembrana sono collegati da un grande dominio polare regolatore (R) con più siti di fosforilazione che regolano l'attività dei canali e il traffico cellulare.

Nei pazienti con fibrosi cistica, le mutazioni nella CFTR espressa per via endogena portano a una ridotta secrezione di anioni apicali causando uno squilibrio nel trasporto di ioni e fluidi. La conseguente diminuzione del trasporto di anioni contribuisce a un maggiore accumulo di muco nel polmone e alle infezioni microbiche che ne derivano che alla fine causano la morte nei pazienti di CF. Oltre alla malattia respiratoria, i pazienti di CF soffrono tipicamente di problemi gastrointestinali e insufficienza pancreatica che, se non trattata, provoca la morte. Inoltre, la maggior parte dei maschi con fibrosi cistica è sterile e la fertilità è ridotta tra le femmine con fibrosi cistica. In contrasto con i gravi effetti di due copie del gene associato alla CF, gli individui con una singola copia del gene associato alla CF mostrano una maggiore resistenza al colera e alla disidratazione derivante dalla diarrea, forse spiegando la frequenza relativamente alta del gene CF all'interno della popolazione.

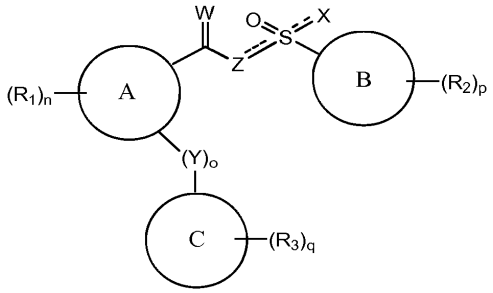
Analisi di sequenza del gene *CFTR* dei cromosomi CF ha rivelato una varietà di mutazioni patogene (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863:870; e Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451). Ad oggi, sono state identificate più di 1000 mutazioni patogene nel gene CF come riportato dalla letteratura scientifica e medica. La mutazione più prevalente è una delezione di fenilalanina alla posizione 508 della sequenza di amminoacidi CFTR ed è comunemente indicata come F508del. Questa mutazione si verifica in circa il 70% dei

casi di fibrosi cistica ed è associata a una malattia grave. Un elenco più completo delle mutazioni identificate può essere trovato su www.cftr2.org.

Questi elementi lavorano insieme per ottenere il trasporto direzionale attraverso l'epitelio attraverso la loro espressione e localizzazione selettiva all'interno della cellula. L'assorbimento del cloruro avviene per attività coordinata di ENaC e CFTR presenti sulla membrana apicale e sulla pompa Na^+-K^+-ATPasi e canali del Cl- espressi sulla superficie basolaterale della cellula. Il trasporto attivo secondario di cloruro dal lato luminale porta all'accumulo di cloruro intracellulare, che può quindi lasciare passivamente la cellula tramite i canali di Cl-, risultando in un trasporto vettoriale. La disposizione del co-trasportatore $Na^+/2Cl^-/K^+$, pompa Na^+-K^+-ATPasi e canali di K^+ della membrana basolaterale sulla superficie basolaterale e CFTR sul lato luminale coordinano la secrezione di cloruro tramite CFTR sul lato luminale. Poiché l'acqua probabilmente non viene mai attivamente trasportata da sola, il suo flusso attraverso gli epiteli dipende da minuscoli gradienti osmotici transepiteliali generati dal flusso di massa di sodio e cloruro.

Composti di Formula I

È descritto un composto di formula I:



I,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello A è un anello C6-C10 arilico; anello C3-C10 cicloalchilico; o un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello B è un anello C3-C10 cicloalchilico; un anello C6-C10 arilico; o un anello C4-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico; un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, NR, O, o S; o un anello C3-C10 cicloalchilico;

W è O, NR, o S;

X è O o NR;

Y è indipendentemente CRR, CO, O, S, SO, SO2, S(O)NH o NR;

Z è NR o CHR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR;

o due gruppi R^2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; OH; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente

O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

---- è un legame singolo o un doppio legame;

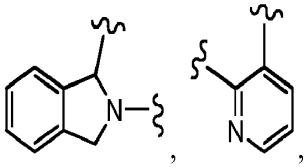
a condizione che le porzioni contenenti anello B e anello C sono sostituite in posizioni adiacenti su anello A.

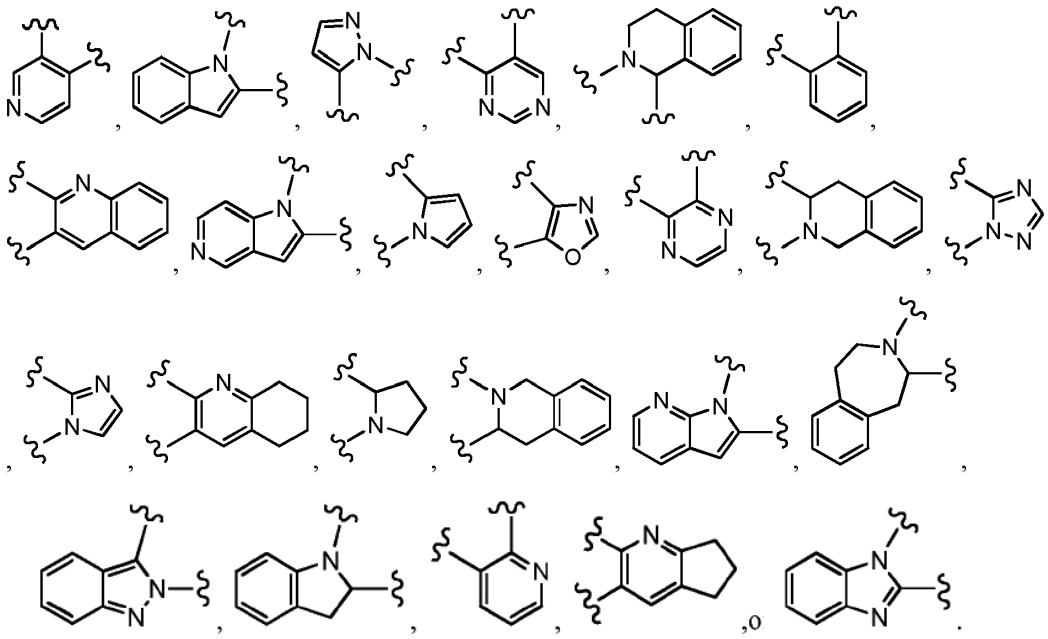
È anche descritto che i composti sono di formula I e le definizioni relative, a condizione che: i) quando anello A è indolo, n non è zero e anelli B e C sono arile non sostituito da CF_3 o alogeno; il) quando anello A è pirazolo, n non è zero; iii) quando anello A è piridile, le porzioni di anello B e anello C sono sostituite alle posizioni 2 e 3 dell'anello piridilico, in maniera equivalente; e iv) quando anello A è imidazolo, la porzione di anello B è sostituita in posizione 2 dell'anello di imidazolo.

È anche descritto che i composti delle presenti invenzioni possono esistere in forma di un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello A è un anello C6-C10 arilico, come un fenile, indano, 1,2,3,4-tetraidronaftalene, o naftalene. In alcune realizzazioni, anello A è un anello C3-C11 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR, come piridile, indolo, indolina, isoindolina, pirazolo, pirimidina, 1,2,3,4-tetraidrochinolina, chinolina, 5,6,7,8-tetraidrochinolina, 1,2,3,4-tetraidroisochinolina, pirrolodina, aza-indolo, pirrolo, ossazolo, pirazina, triazolo, indazolo, 2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepina, 1H-benzo[d]imidazolo, o anello di imidazolo.

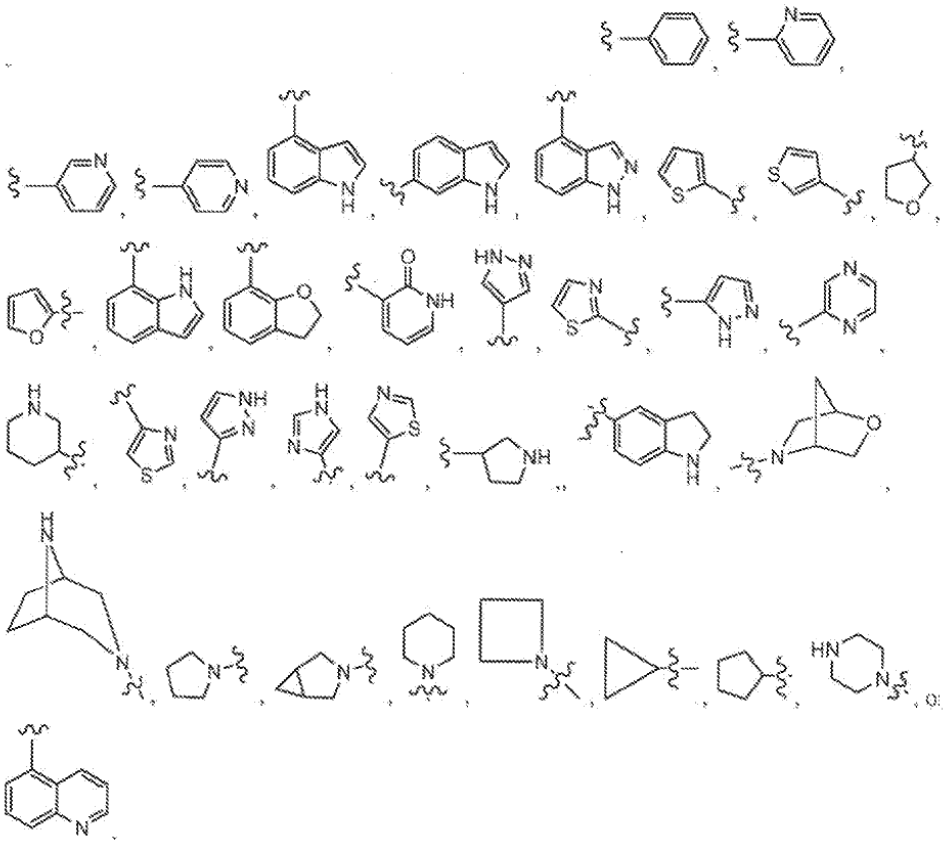
In alcune realizzazioni, anello A è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello A è





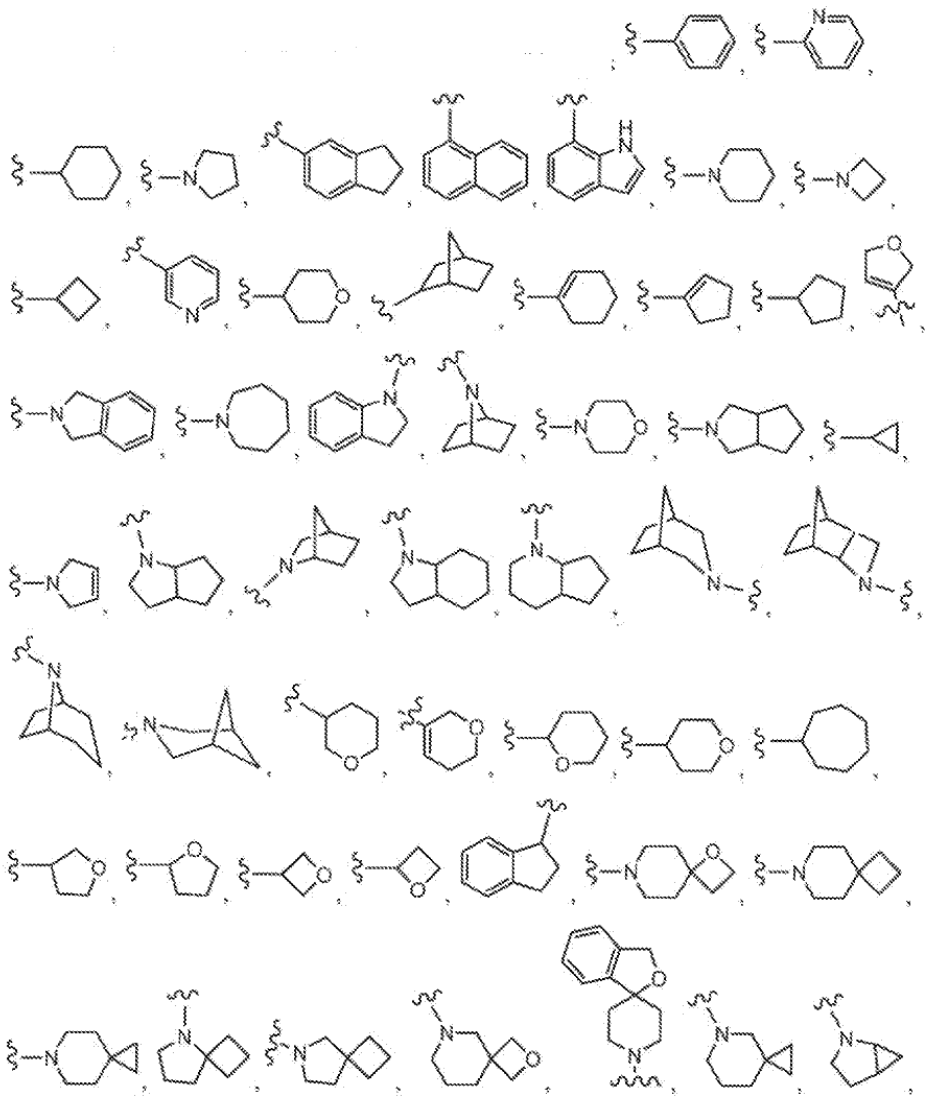
In alcune realizzazioni, anello B è un anello cicloalchilico, come un ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, o cicloesano. In alcune realizzazioni, anello B è un anello C6-C10 arilico, come un fenile. In alcune realizzazioni, anello B è a un anello eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR, come piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, indolina, tiofene, diidrobenzofurano, tetraidrofurano, furano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(1H)-one, pirrolidinone, 3-azabiciclo[3.1.0]esano, (lR,4R)-2-ossa-5-azabiciclo[2.2.1]eptano, pirrolidina, azetidina, piperidina, piperazina, o chinolina.

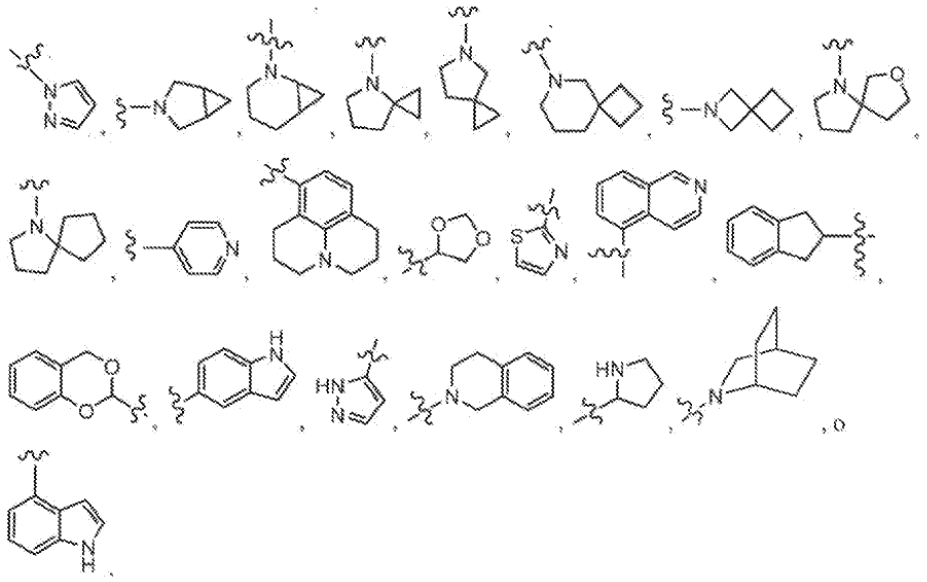
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è un anello C6-C10 arilico, come un fenile, indano, o naftalene. In alcune realizzazioni, anello C è un anello C3-C10 cicloalchilico, come un ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopentene, cicloesano, cicloesene, cicloeptano, o (1s,4s)-biciclo[2.2.1]eptano. In alcune realizzazioni, anello C è un anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, NR, O, o S, come indolo, isoindolina, indolina, piridile, pirrolidina, 2,5-diidro-1H-pirrolo, morfolina, tetraidro-2H-pirano, tetraidrofurano, ossetano, piperidina, piperazina, azepano, azetidina, ottaidrociclopenta[c]pirrolo, ottaidrociclopenta[b]pirrolo, ottaidro-1H-indolo, ottaidro-1H-ciclopenta[b]piridina, (1s,4s)-7-azabiciclo[2.2.1]eptano, 2-azabiciclo[4.1.0]eptano, (1S,4R)-2-azabiciclo[2.2.1]eptano, (1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]ottano, 3,6-diidro-2H-pirano, o (1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.1]ottano.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, Anello C è



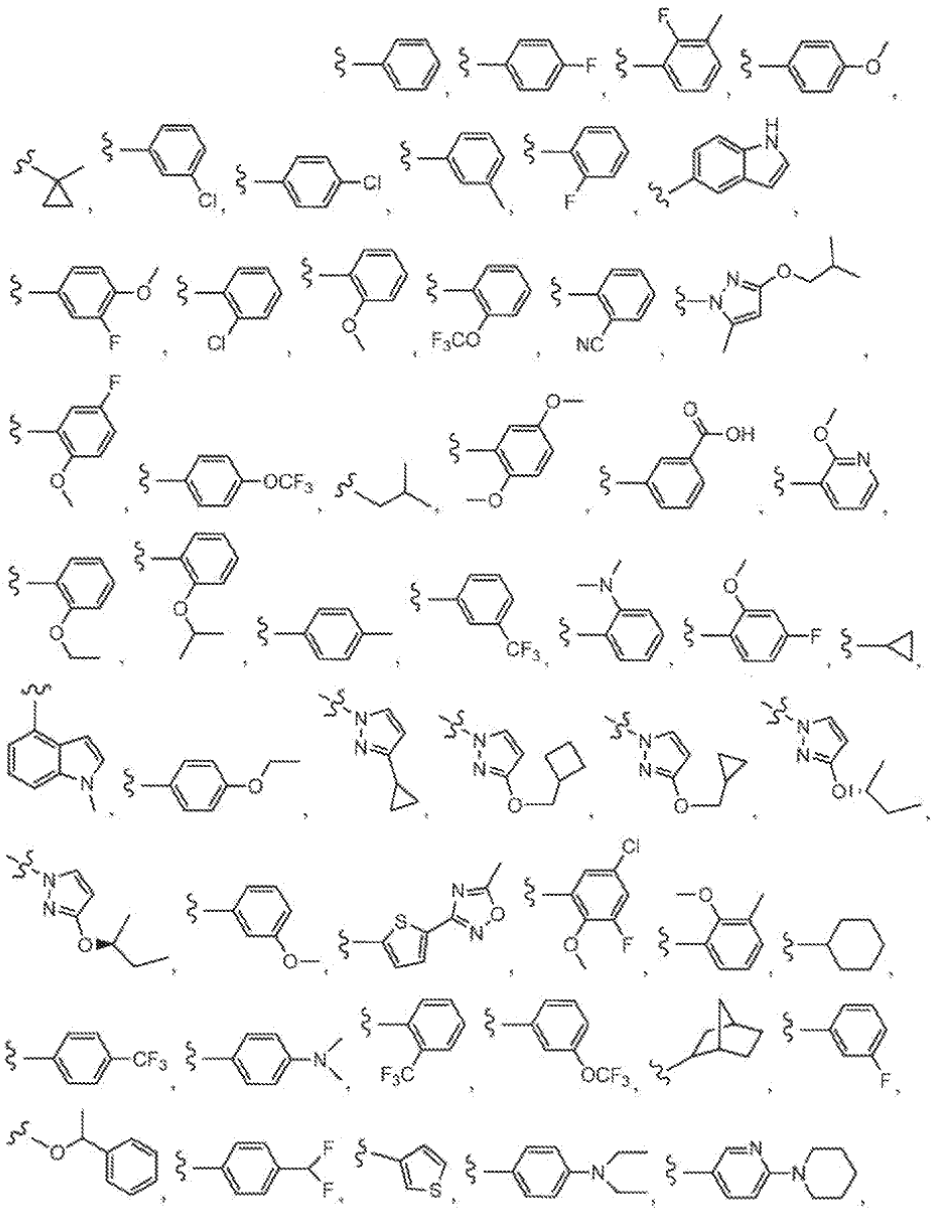


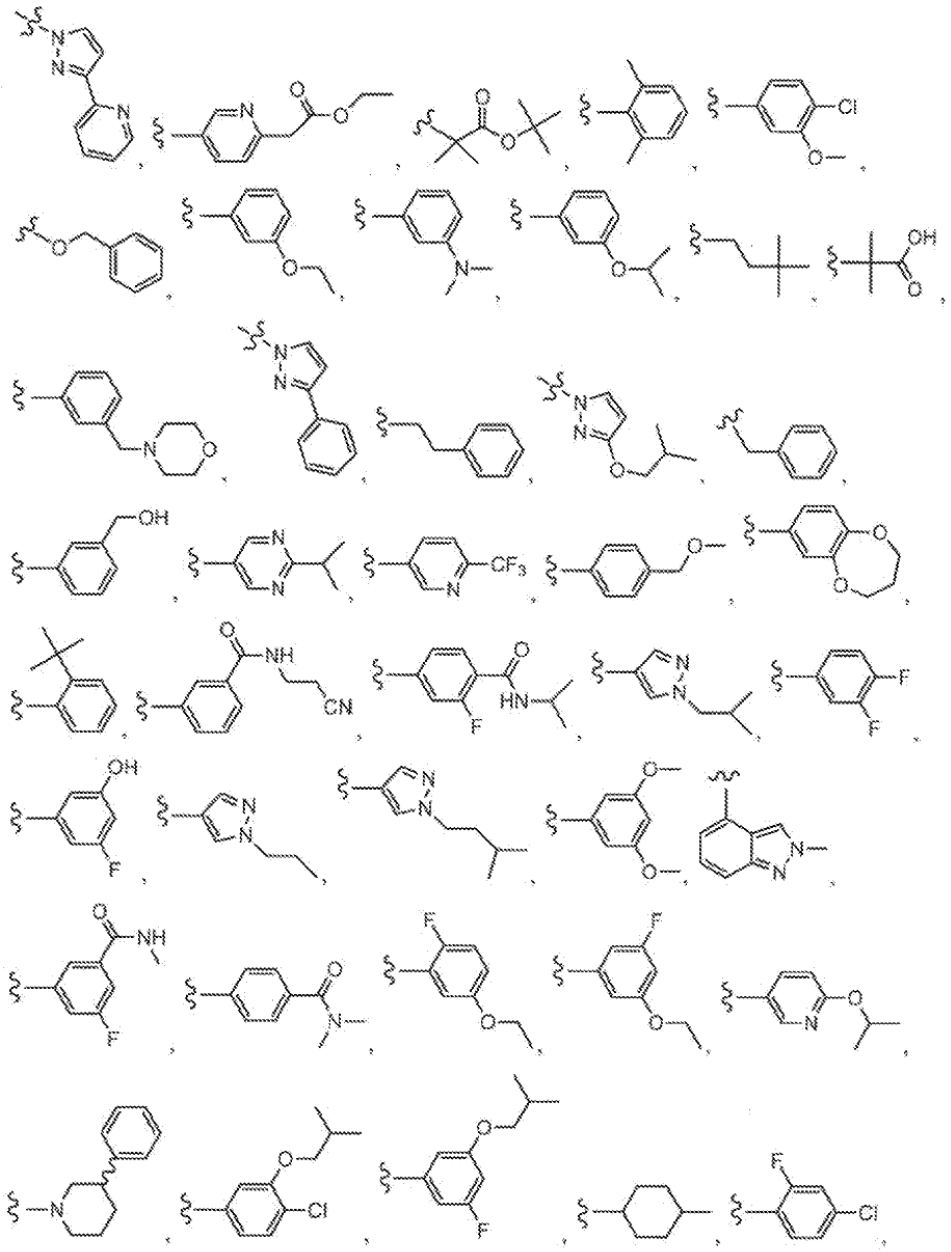
In alcune realizzazioni, X è O. In alcune realizzazioni, X è NR. In alcune realizzazioni, X è NH.

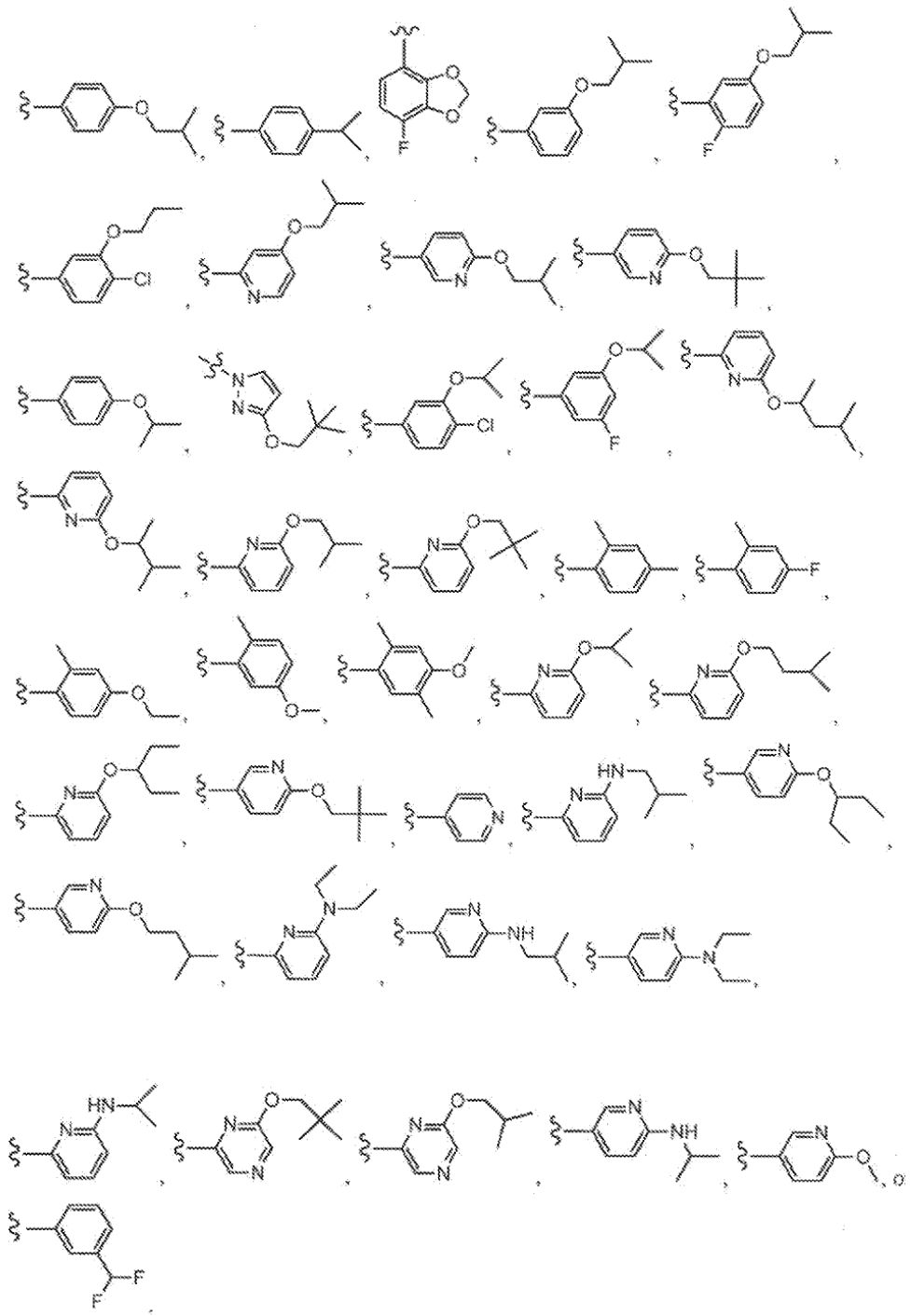
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CRR, come CH_2, CH(C1-C6 alchile), $CH(CH_3)$, o $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6 alchinile), o N(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, $(Y)_o$ è un legame, O, NH, (CH2)m, O—(CH2)m, dove m=1-4, $CH(CH_3)$, O—$CH(CH_3)$, O—$CH(CH_2CH_3)$, O—$CH(CH_3)CH_2$, O—C(CH3)2CH2, O—CH2CH2CH(CH3), N(CH3), NH—CH2, N(CH3)—CH2, NCH(CH3)2—CH2, N(CH2CH2CH3)—CH2, NH—CH(CH3), N(CH3)—CH(CH3), o N(CH_2CCH)—CH_2CH_2.

In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, azetidina, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1, per esempio R_1 è CH_3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu, $CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH_2CH_3$,





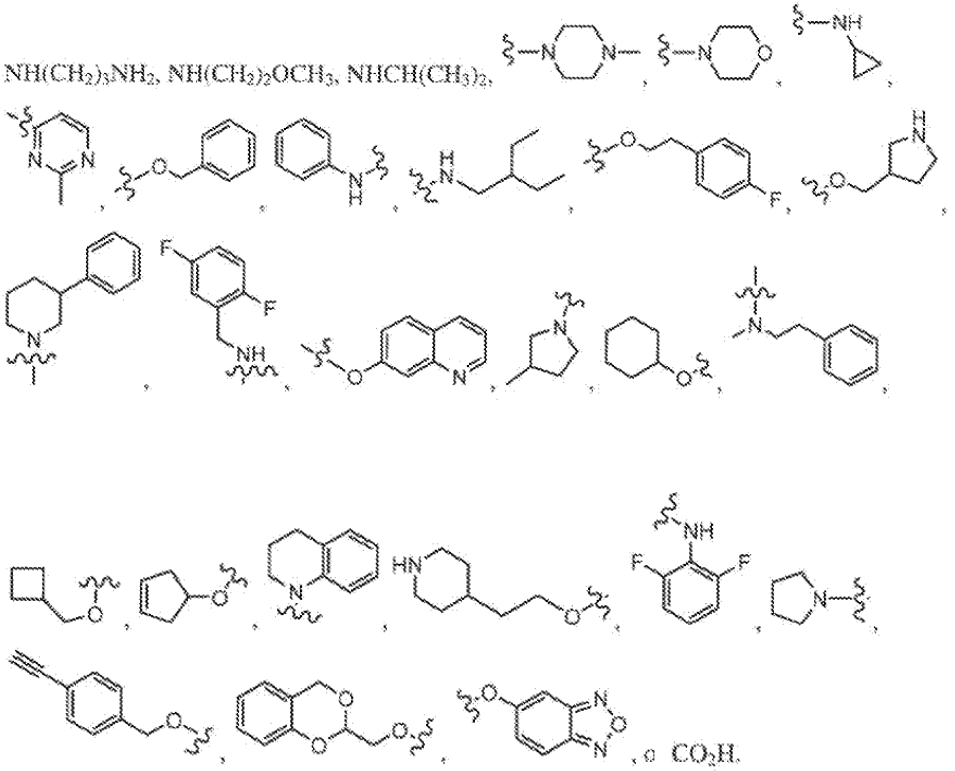


In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6

alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono opzionalmente e indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

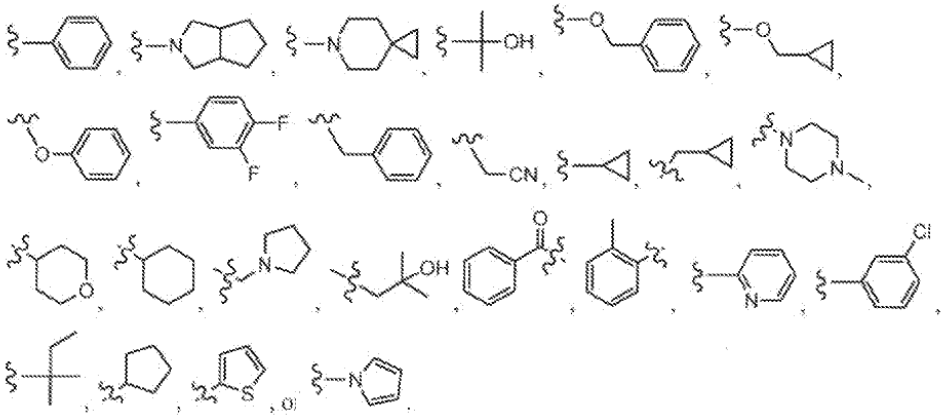
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1, per esempio R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2, NH(CH2)3NH2, NH(CH2)2OCH3, NHCH(CH3)2,

$NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



In alcune realizzazioni, R3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di

Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH2, ═O,

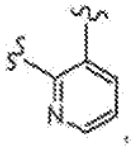


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

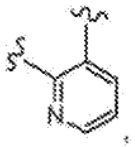
In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

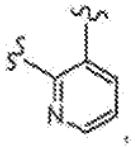
In alcune realizzazioni, anello A è



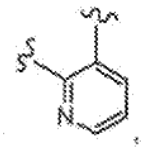
e n è 1. In alcune realizzazioni, anello A è



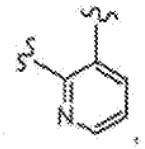
n è 1, e R1 è tBu. In alcune realizzazioni, anello A è



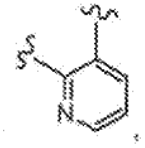
n è 1, e R1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, R1 è fenile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

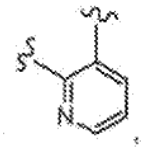


n è 1, R1 è tBu, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

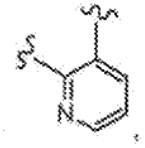


anello B è piridile, e anello C è fenile. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, R_2 è gruppo amminico, e R3 è CH_3.

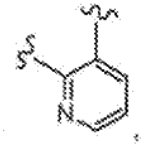
In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, e R1 è piridile. In alcune realizzazioni, anello A è

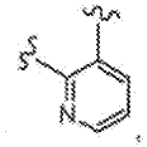


n è 1, R1 è piridile, e o è 0. In alcune realizzazioni, anello A è

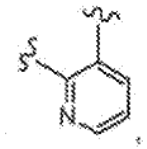


anello B è piridile, e anello C è pirrolidina.

In alcune realizzazioni, anello A è

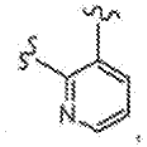


n è 1, e R1 è pirazolo. In alcune realizzazioni, anello A è

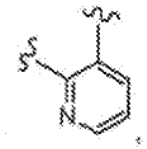


n è 1, R1 è pirazolo, e o è 0.

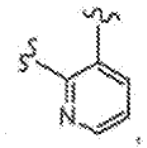
In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, e R1 è cicloalchile. In alcune realizzazioni, anello A è

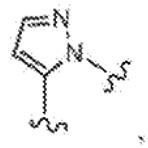


n è 1, R1 è cicloalchile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

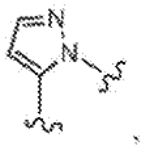


anello B è piridile, e anello C è cicloalchile. In alcune realizzazioni, R_1 è cicloalchile, R_2 è alcossile, e R_3 è CH_3.

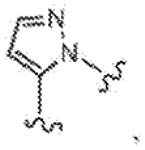
In alcune realizzazioni, anello A è



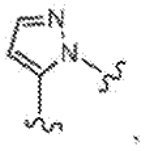
e n è 1. In alcune realizzazioni, anello A è



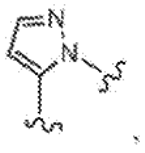
n è 1, e R^1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello A è



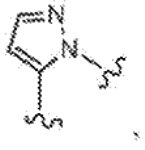
n è 1, e R1 è tBu. In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, R1 è fenile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

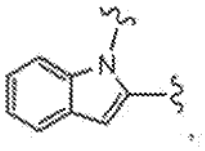


n è 1, R1 è tBu, e Y è O. In una realizzazione, anello A è

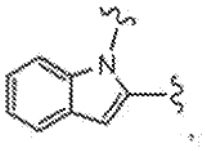


anello B è piridile, e anello C è fenile.

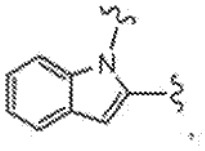
In alcune realizzazioni, anello A è



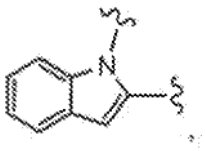
e n è 1. In alcune realizzazioni, anello A è



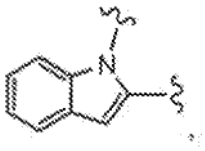
n è 1, e R1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello A è



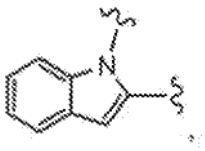
n è 1, e R1 è tBu. In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, R1 è fenile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

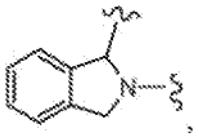


n è 1, R_1 è tBu, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

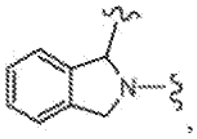


anello B è piridile, e anello C è fenile.

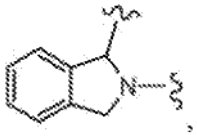
In alcune realizzazioni, anello A è



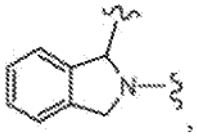
e n è 1. In alcune realizzazioni, anello A è



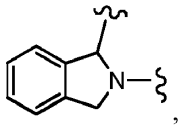
n è 1, e R1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello A è



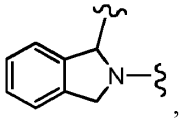
n è 1, e R1 è tBu. In alcune realizzazioni, anello A è



n è 1, R^1 è fenile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello A è

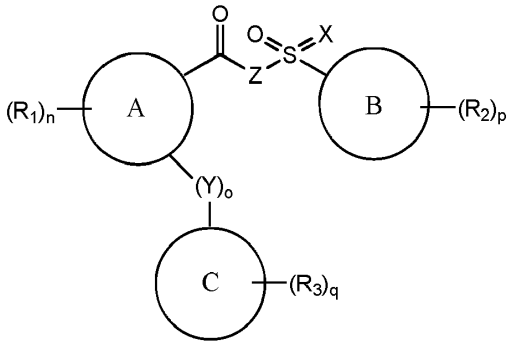


n è 1, R_1 è tBu, e Y è O. In una realizzazione, anello A è



anello B è piridile, e anello C è fenile.

È anche descritto un composto di formula I-i:



I-i,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello A è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono opzionalmente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

Z è NR o CHR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo =CH_2 o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui

qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0,1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

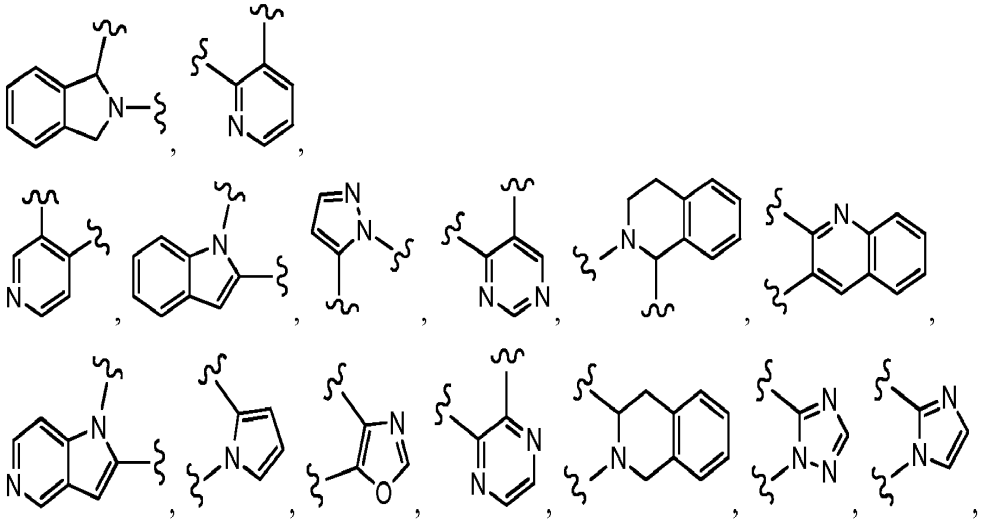
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

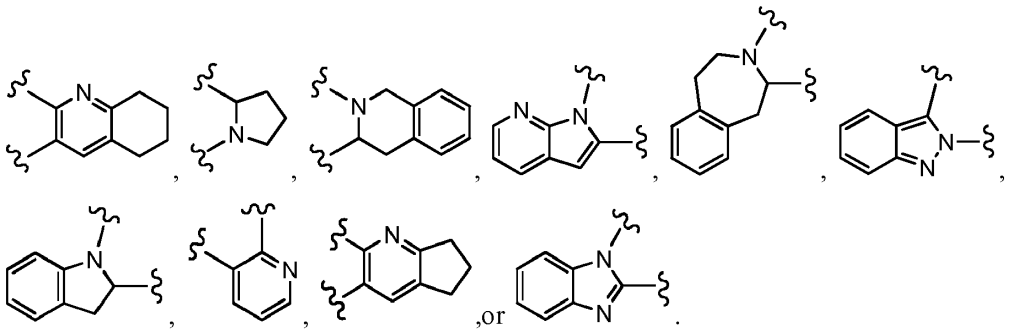
a condizione che le porzioni contenenti anello B e anello C sono sostituite in posizioni adiacenti su anello A.

È anche descritto che il composto di formula I-i può esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello A è un anello di piridile, indolo, indolina, isoindolina, pirazolo, pirimidina, chinolina, 5,6,7,8-tetraidrochinolina, 1,2,3,4-tetraidroisochinolina, pirrolidina, aza-indolo, pirrolo, ossazolo, pirazina, triazolo, indazolo, o imidazolo.

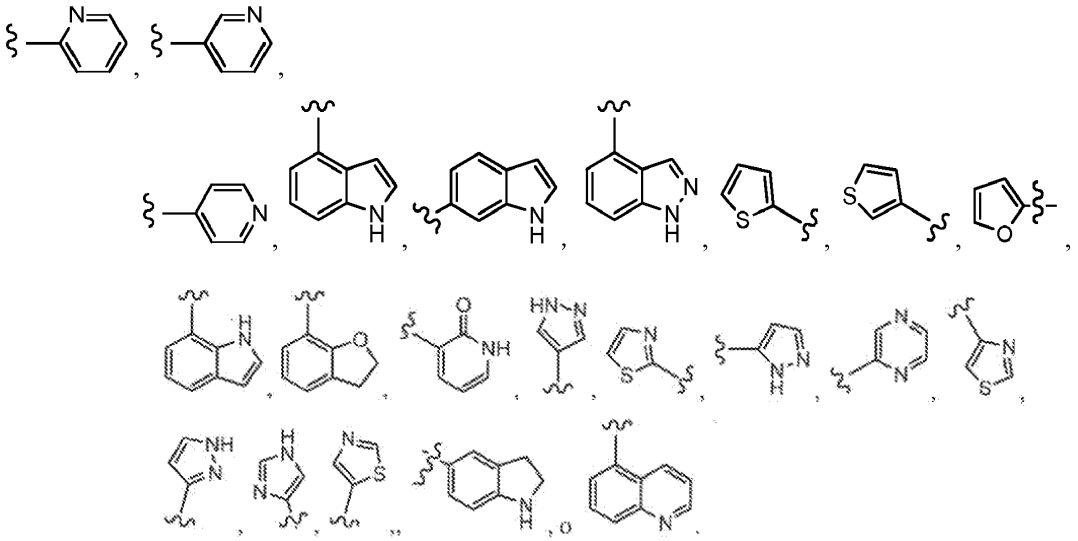
In alcune realizzazioni, anello A è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello A è





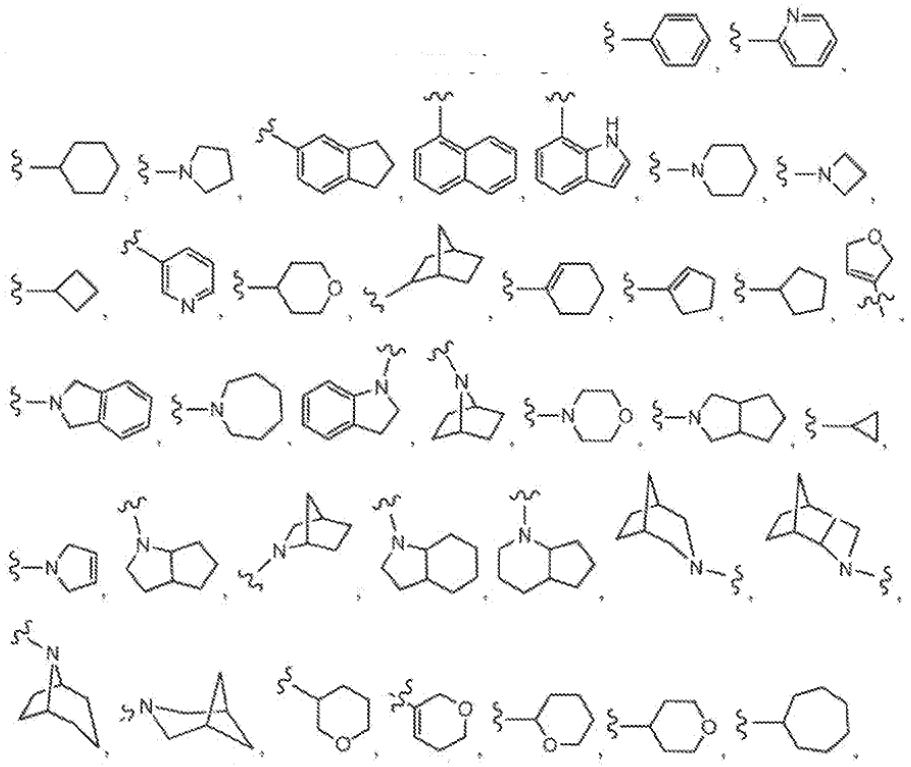
In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, tiazolo, pirrolidinone, o chinolina.

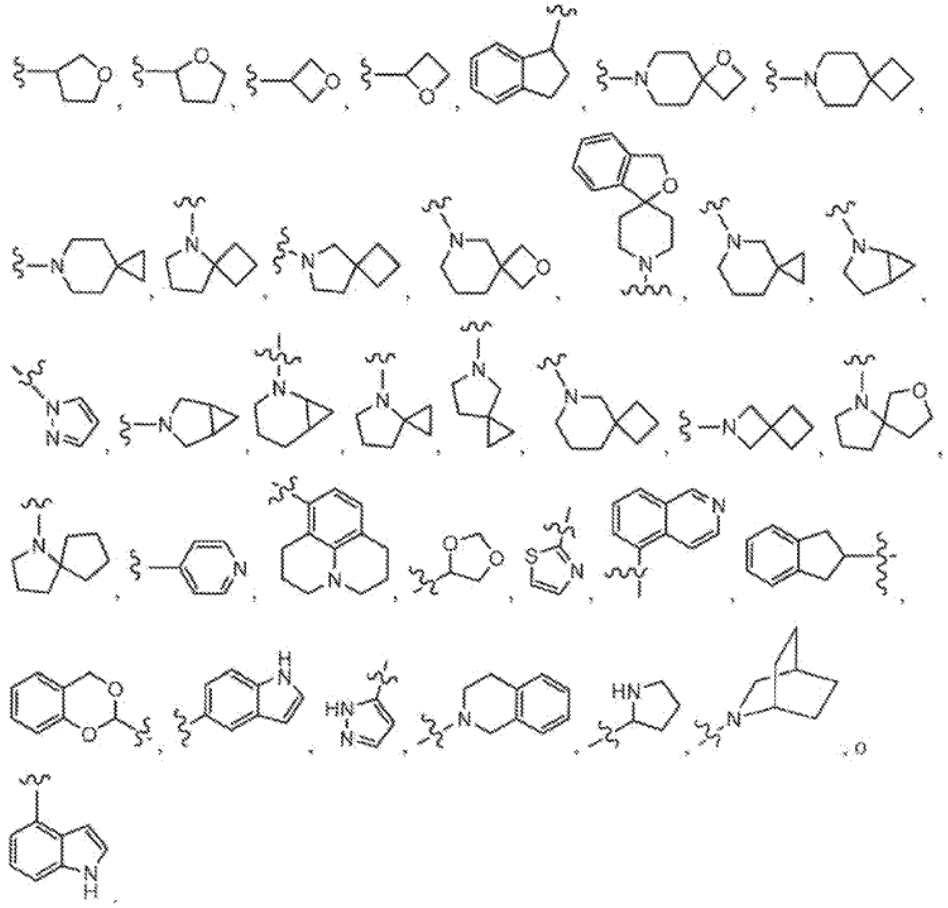
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, tetraidro-2H-pirano, azepano, tetraidrofurano, pirrolidina, naftalene, piperidina, azetidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



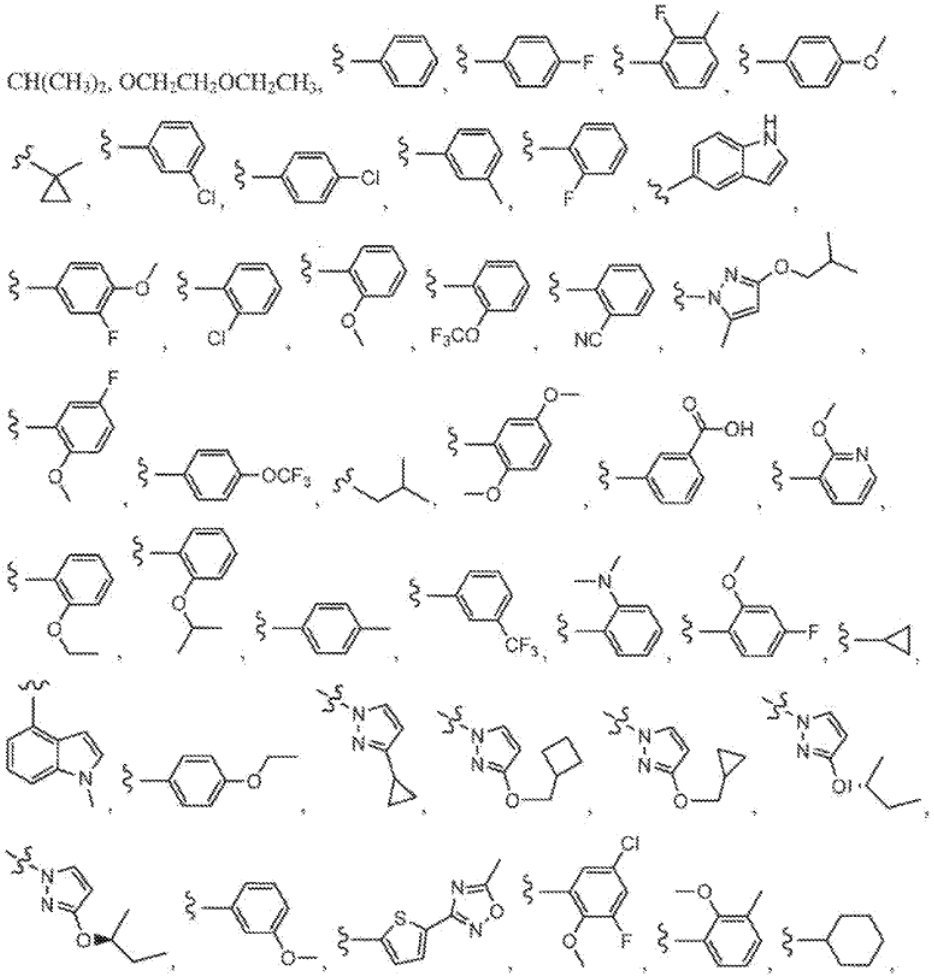


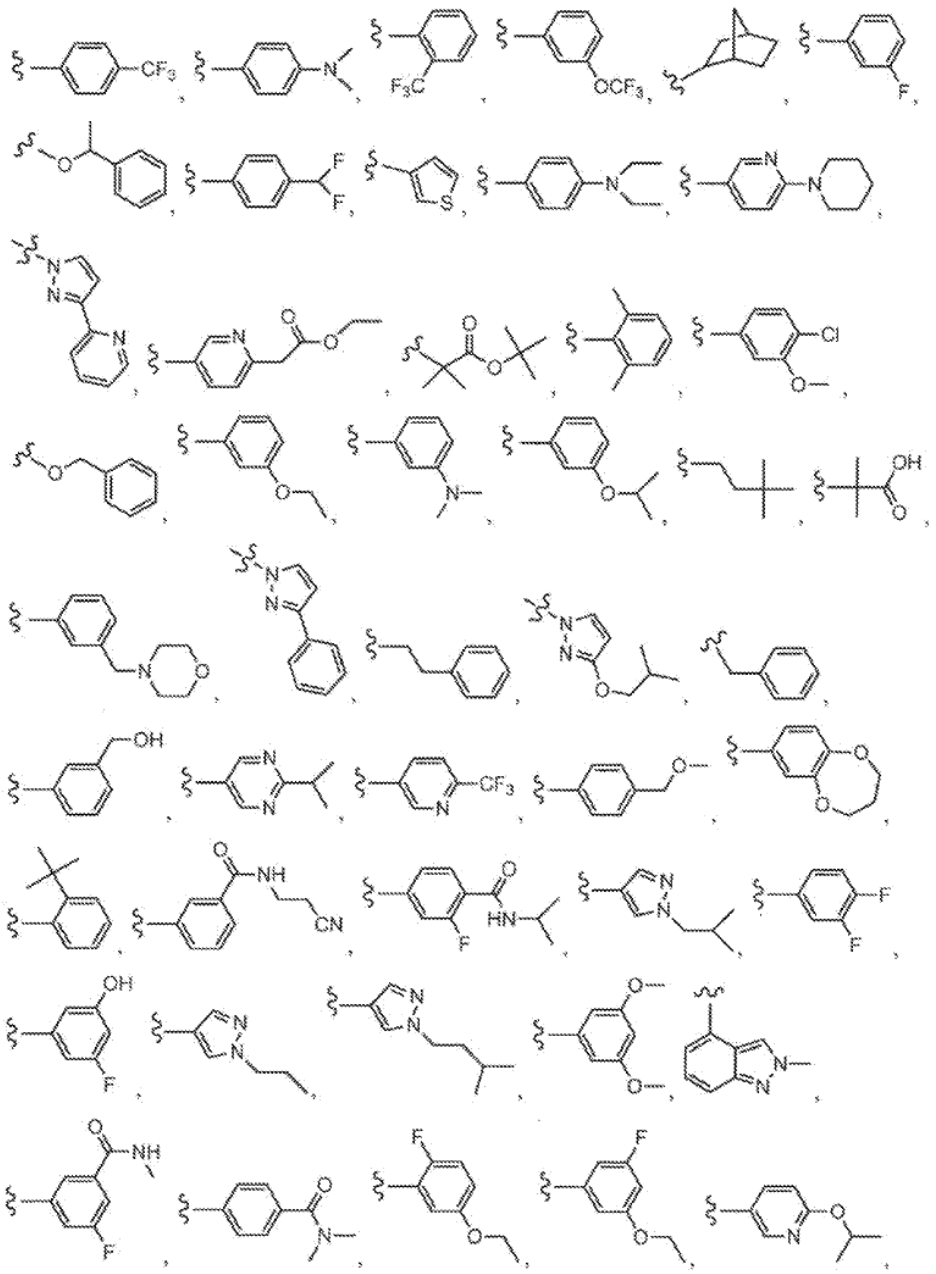
In alcune realizzazioni, X è O. In alcune realizzazioni, X è NR. In alcune realizzazioni, X è NH.

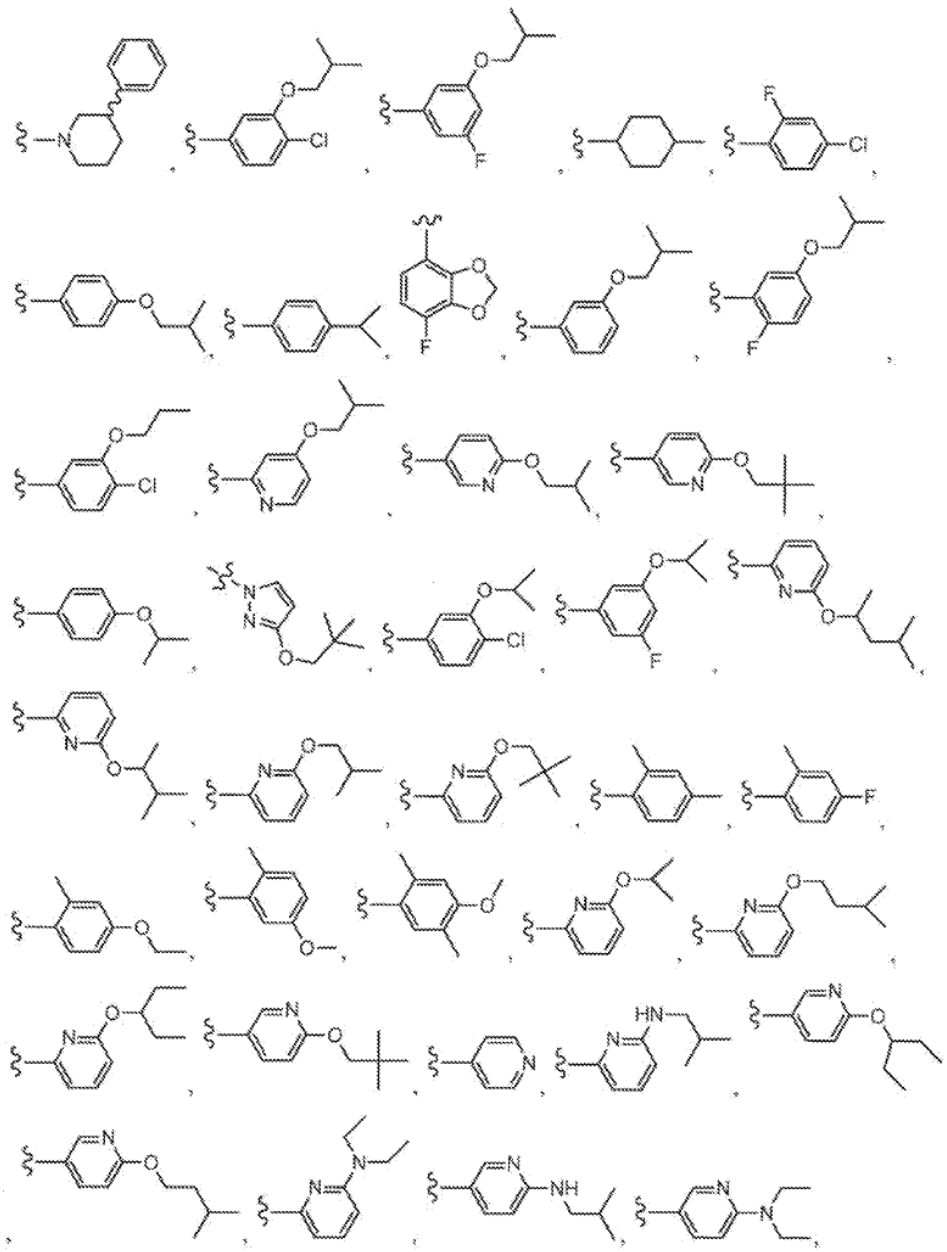
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

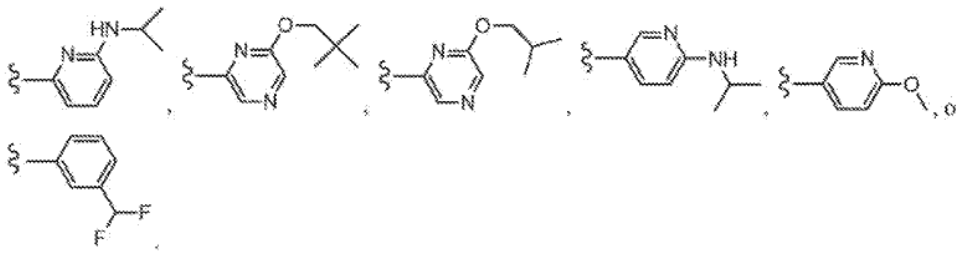
In alcune realizzazioni, R1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidine, indolo, aza-indolo, azetidina, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu,



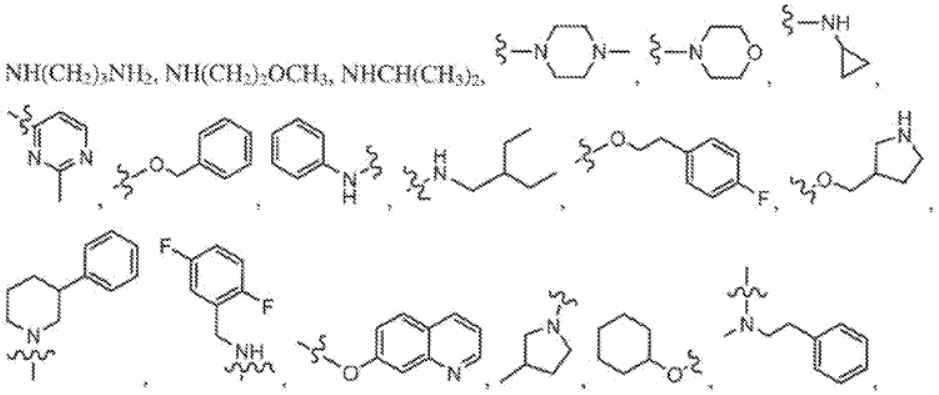


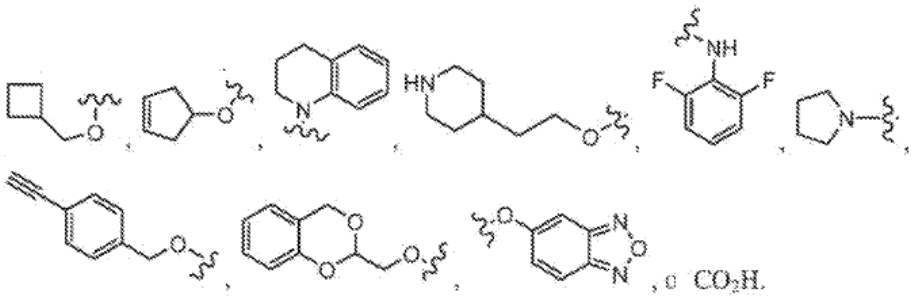




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono opzionalmente O, S, N, o NR; e a (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR.

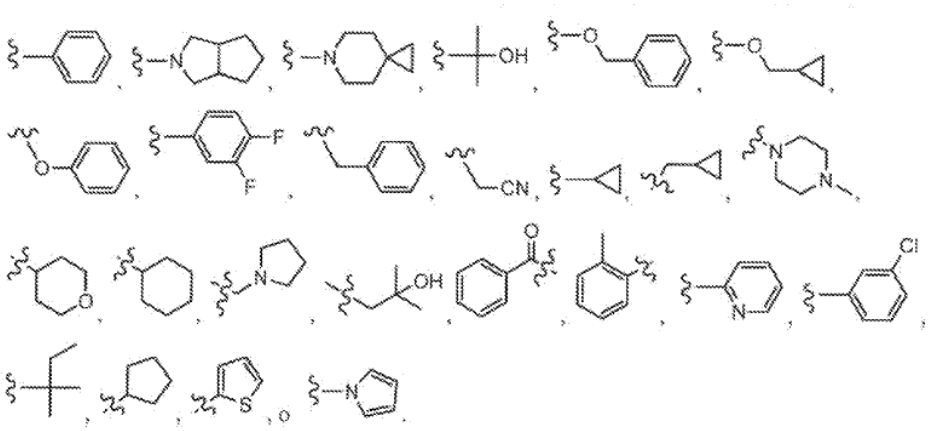
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, C6-C10 arile, o C3-C10 eteroarile o eterocicloalchil in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH2, ═O,

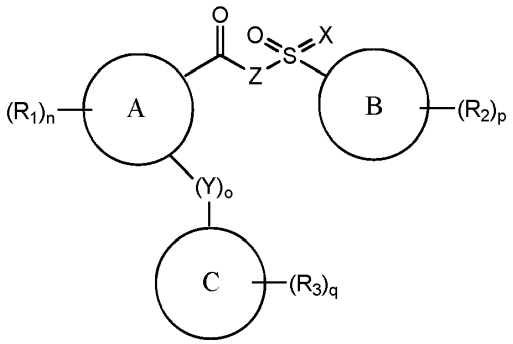


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto che il composto di formula I è un composto di formula I-ii:



I-ii,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello A è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono opzionalmente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

Z è NR o CHR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

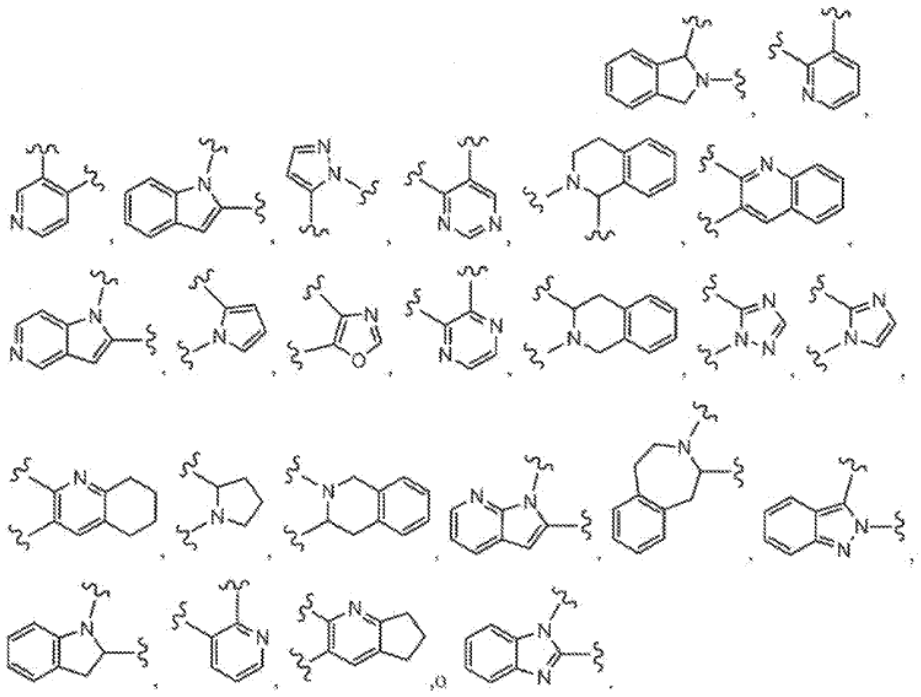
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

a condizione che le porzioni contenenti anello B e anello C sono sostituite in posizioni adiacenti su anello A.

È anche descritto che il composto di formula I-ii può esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello A è un anello di piridile, indolo, indolina, isoindolina, pirazolo, pirimidina, chinolina, 5,6,7,8-tetraidrochinolina, 1,2,3,4-tetraidroisochinolina, pirrolidina, aza-indolo, pirrolo, ossazolo, pirazina, triazolo, indazolo, o imidazolo.

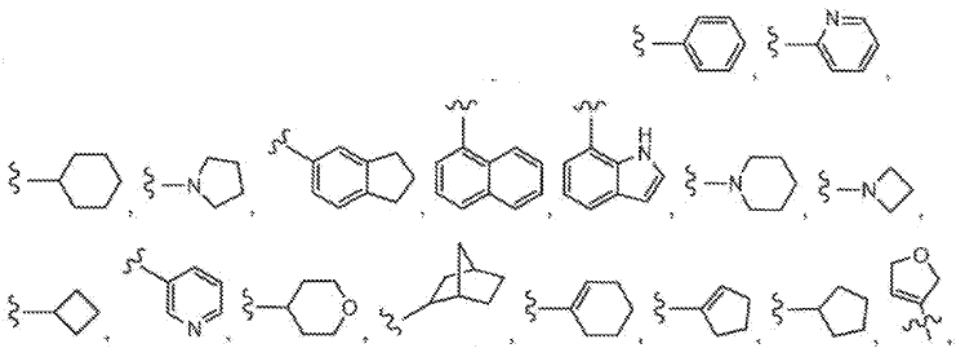
In alcune realizzazioni, anello A è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello A è

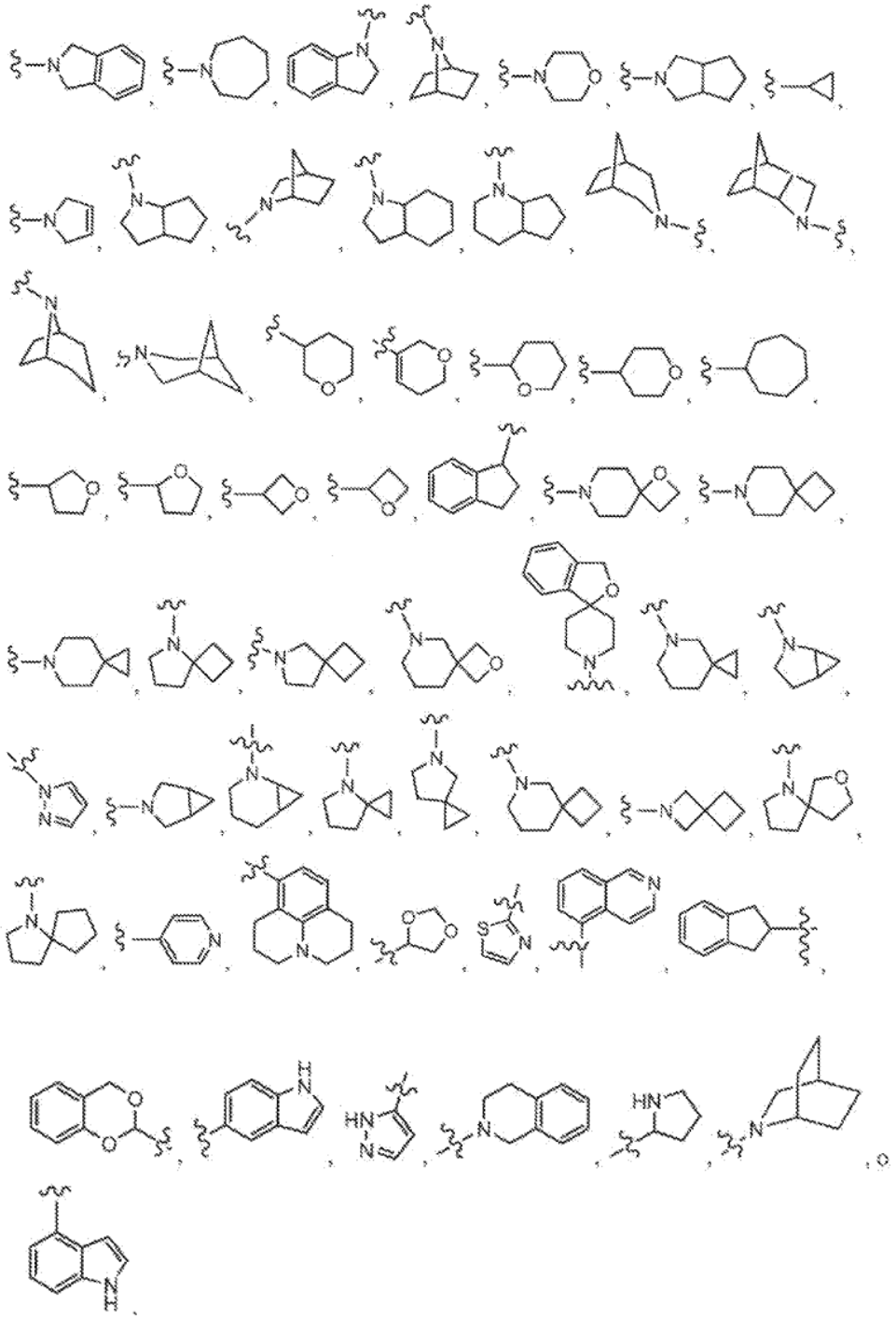


In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, azetidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è





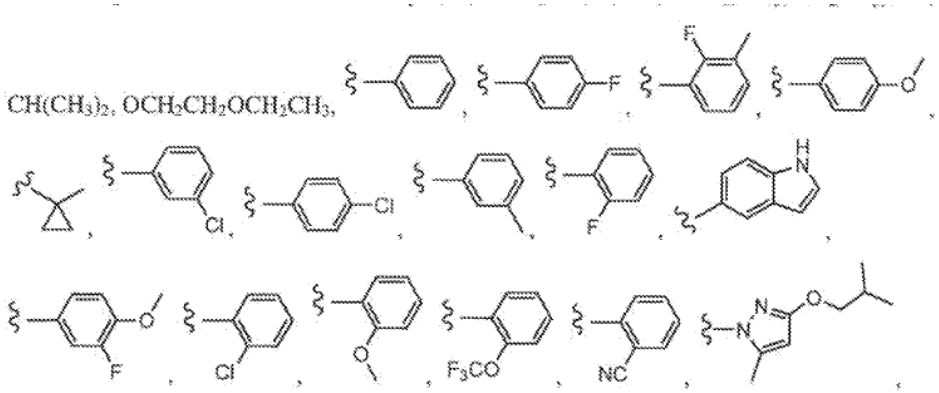
In alcune realizzazioni, X è O. In un'altra realizzazione, X è NR. In alcune realizzazioni, X è NH.

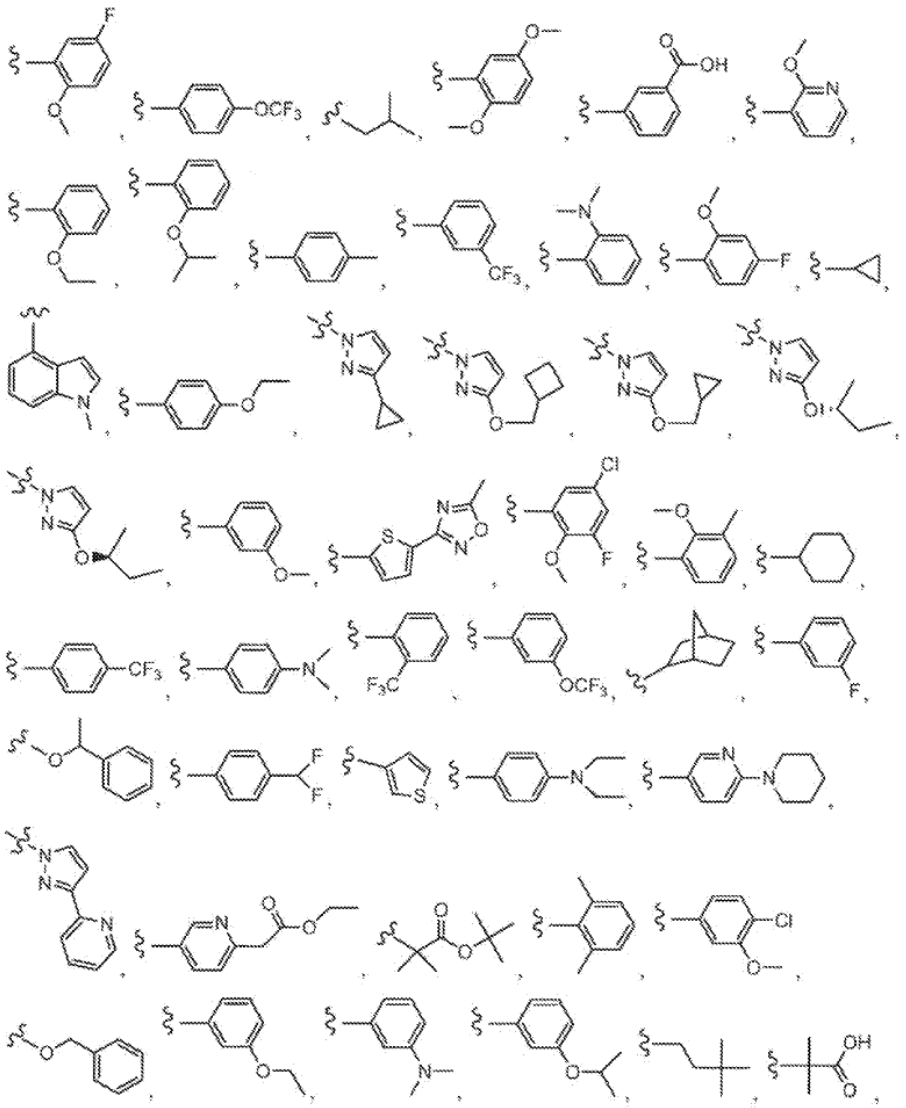
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile).

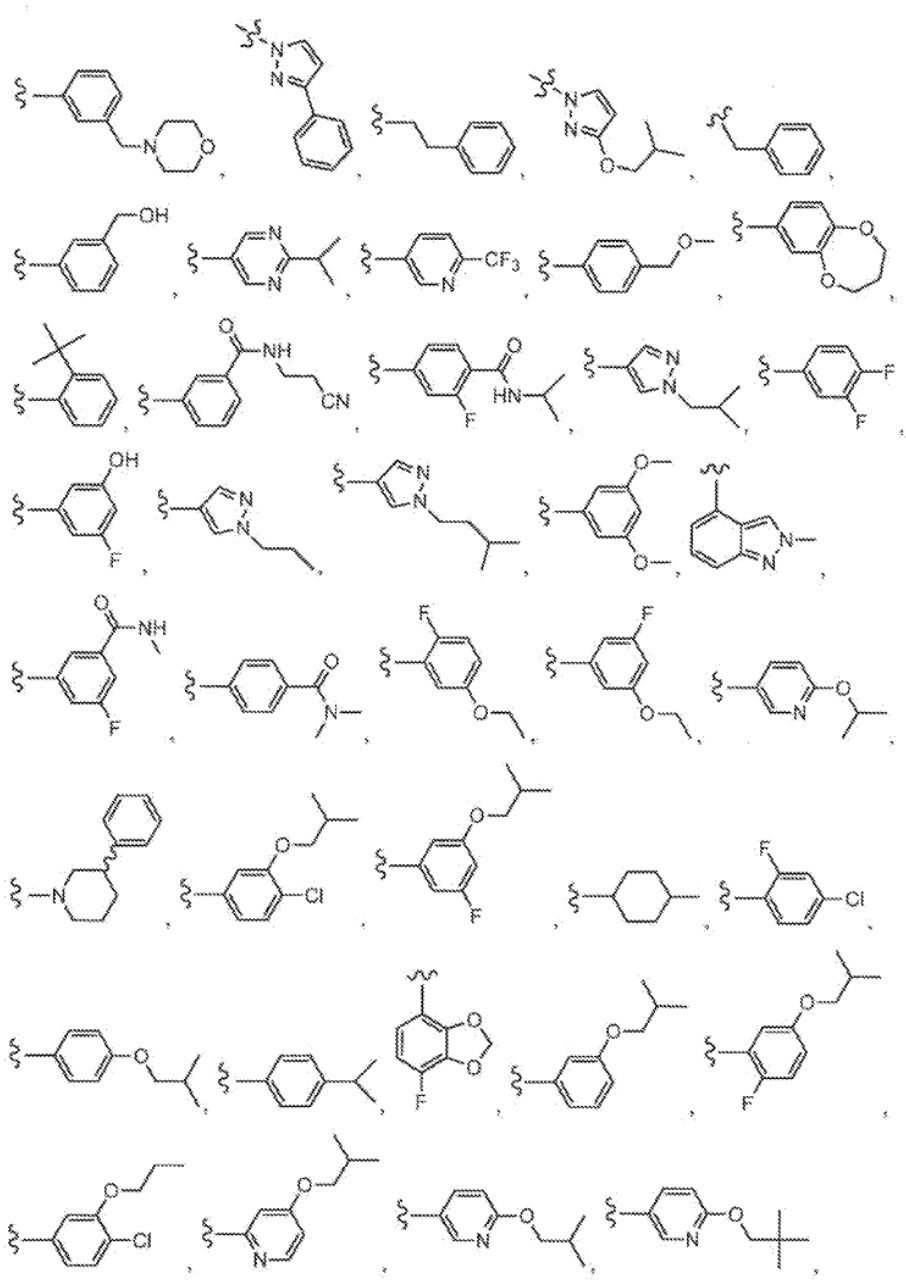
In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6 alchinile), o N(C1-C6 alchile).

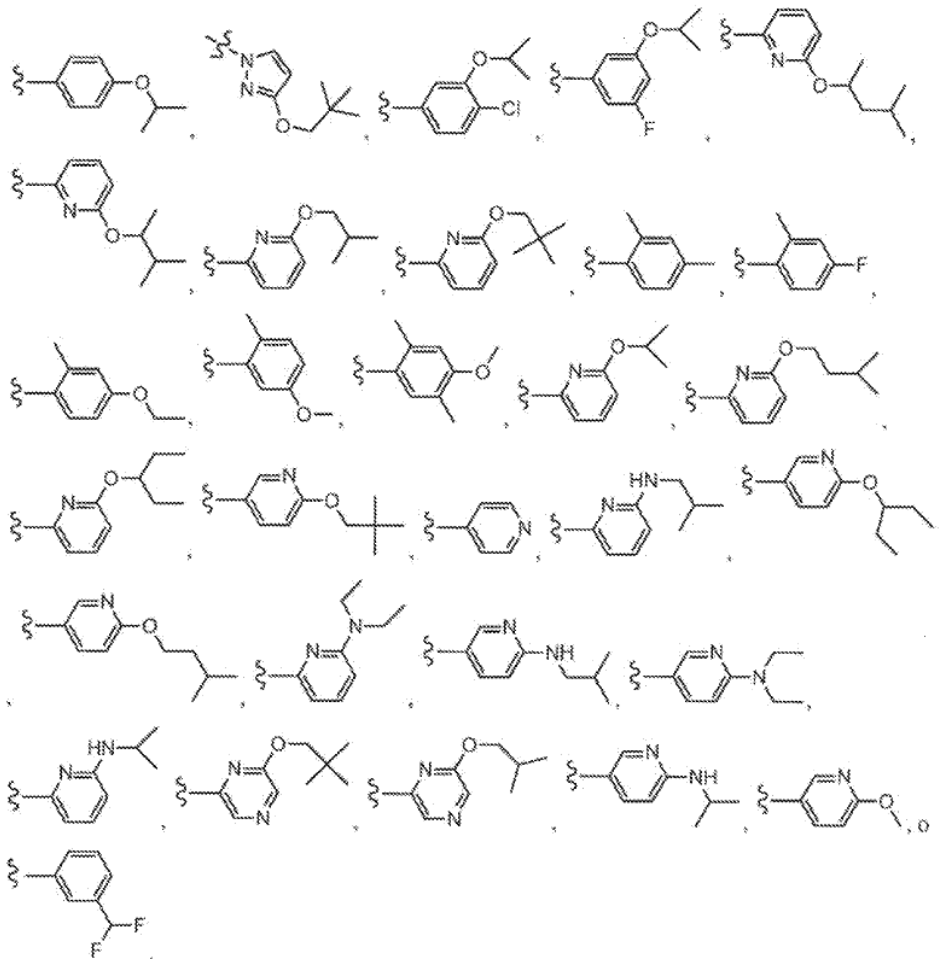
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidine, indolo, aza-indolo, azetidina, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu,





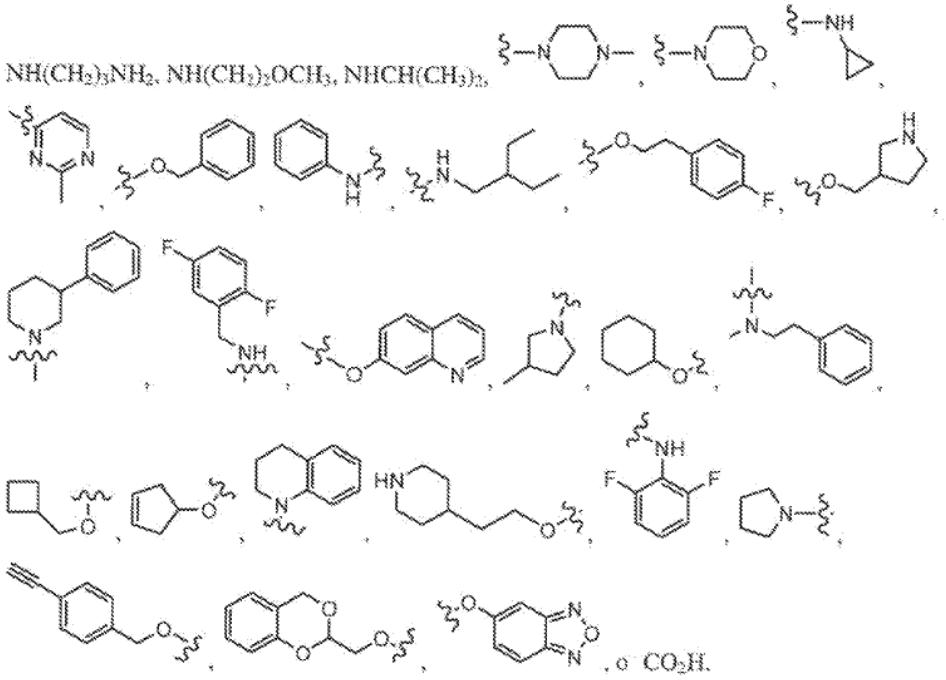




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

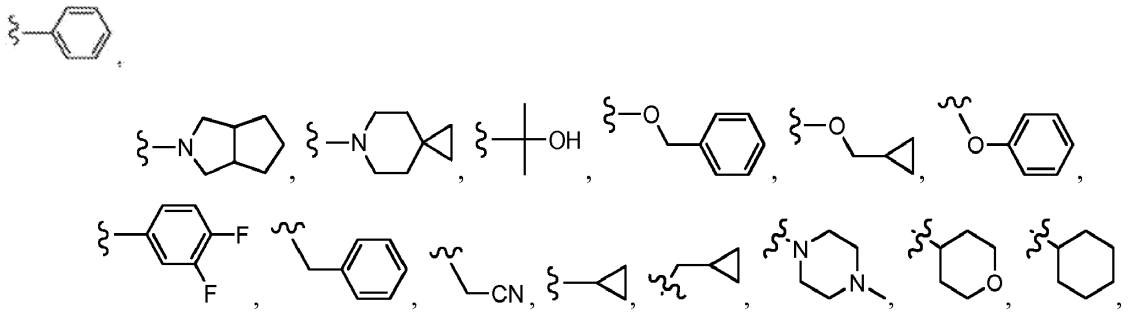
In alcune realizzazioni, R2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R2 è Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu,

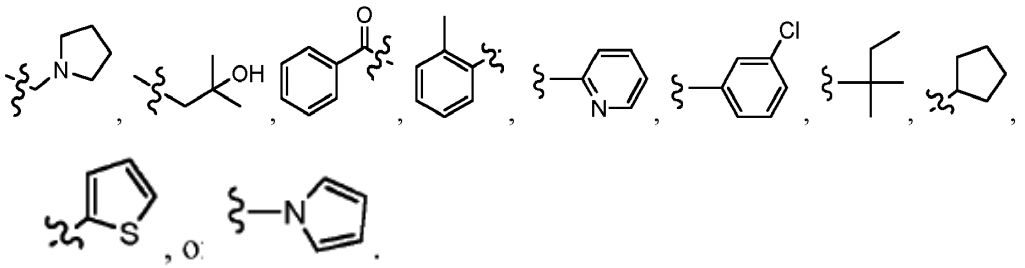
NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, C6-C10 arile, o C3-C10 eteroarile o eterocicloalchil in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH2, ═O,



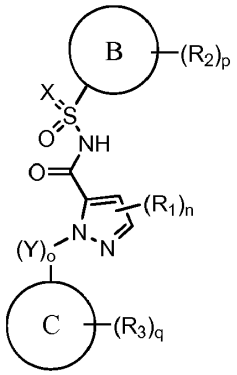


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Ia:



Ia

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente

sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, o 2;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

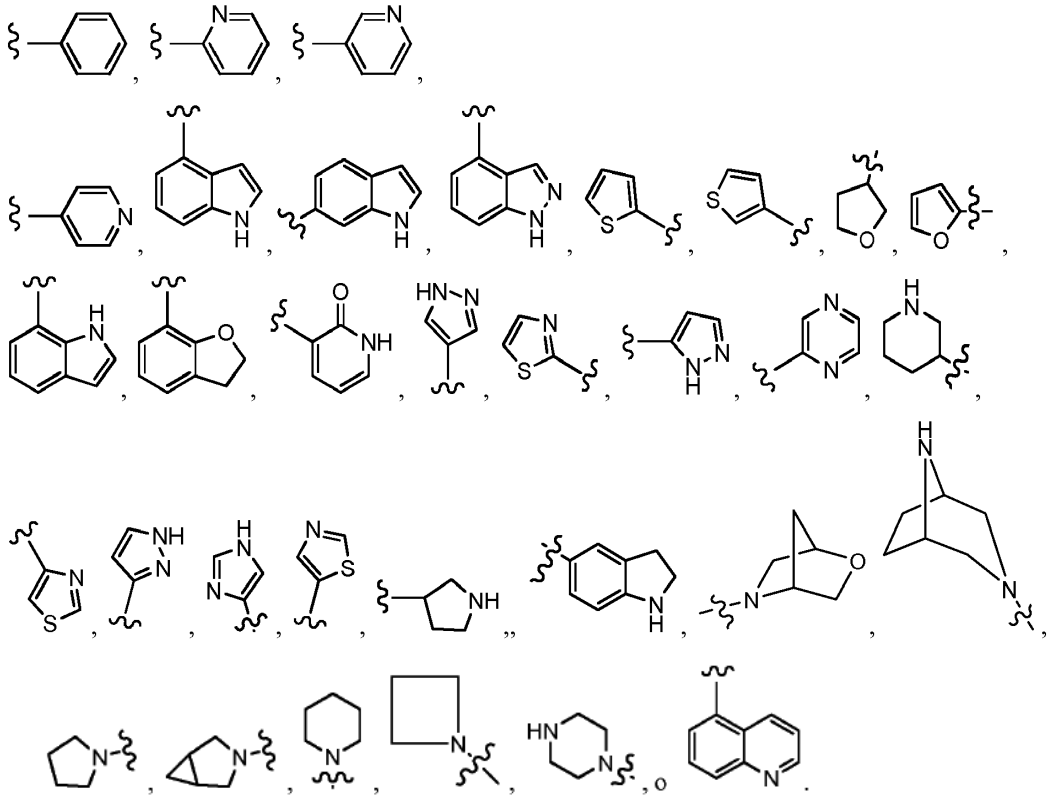
q è 0, 1, 2, 3,4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ia possono esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene,

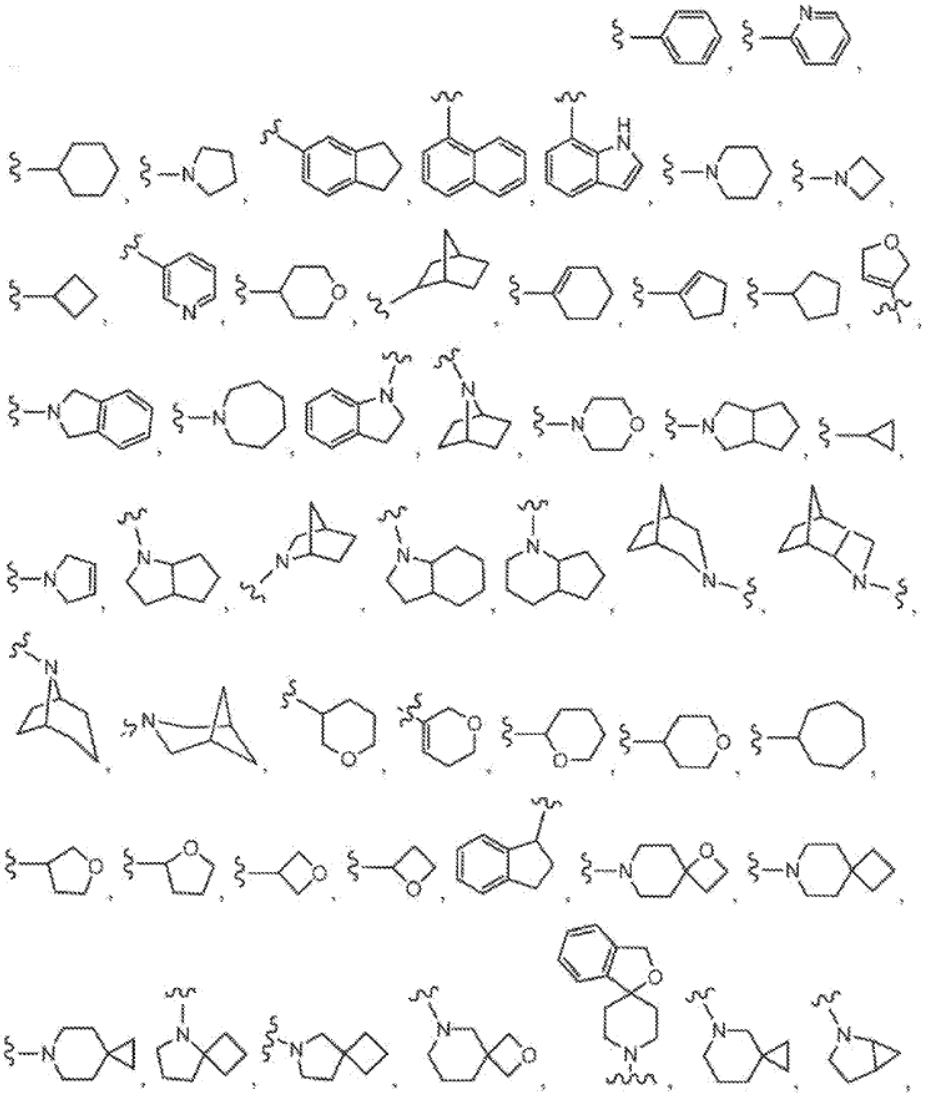
diidrobenzofurano, o chinolina.

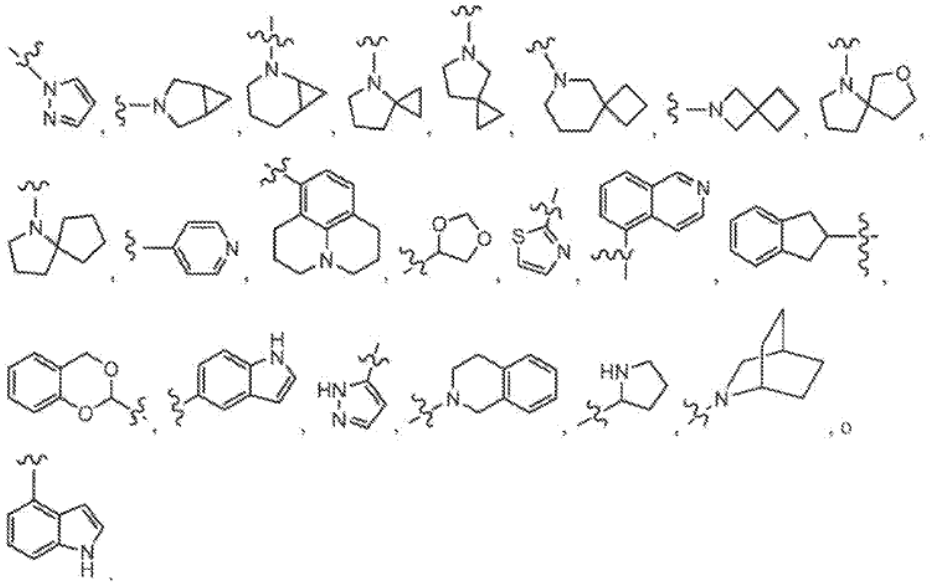
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

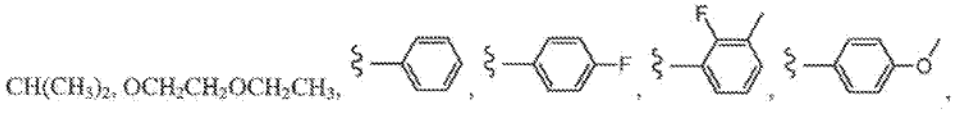


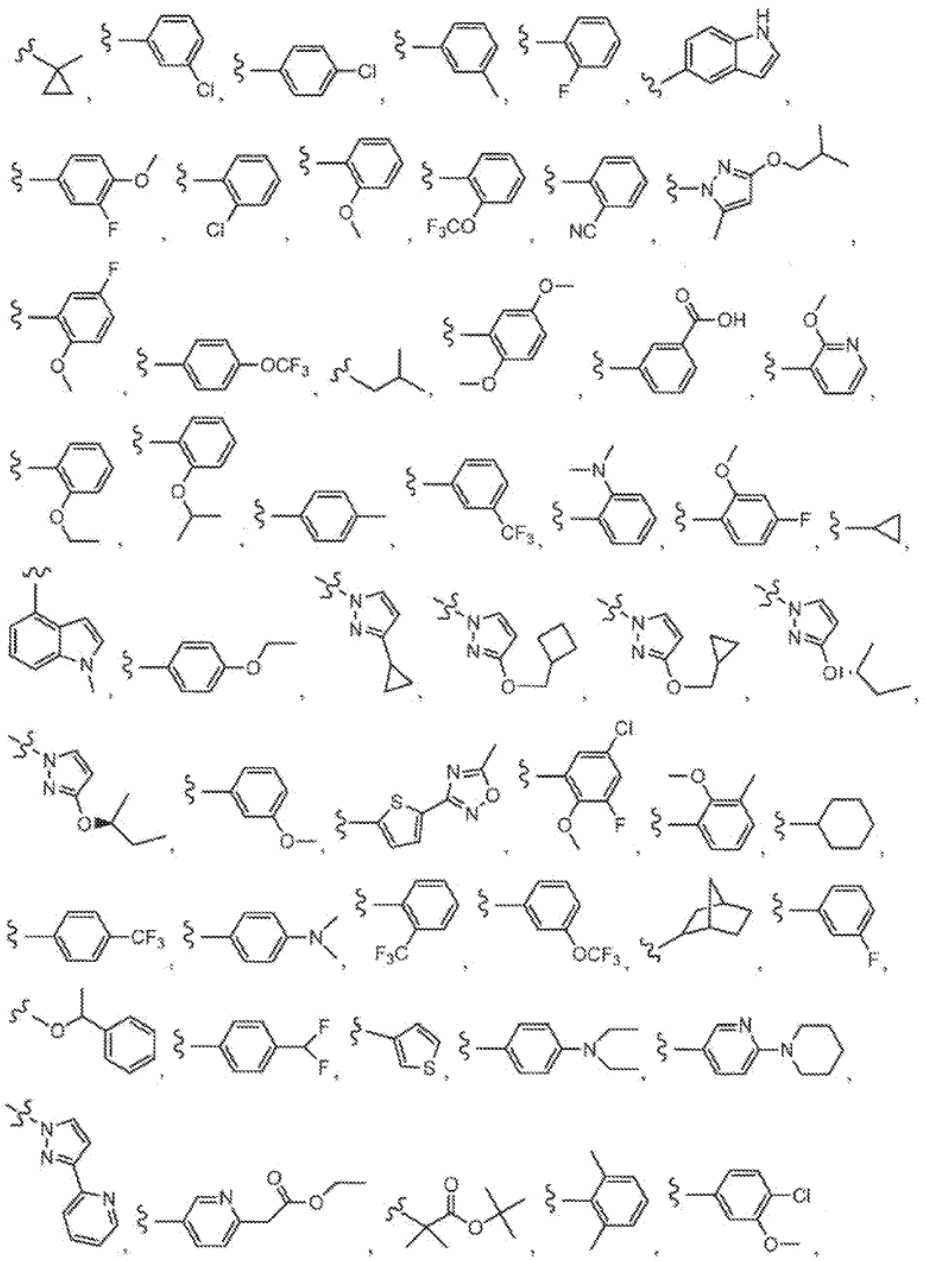


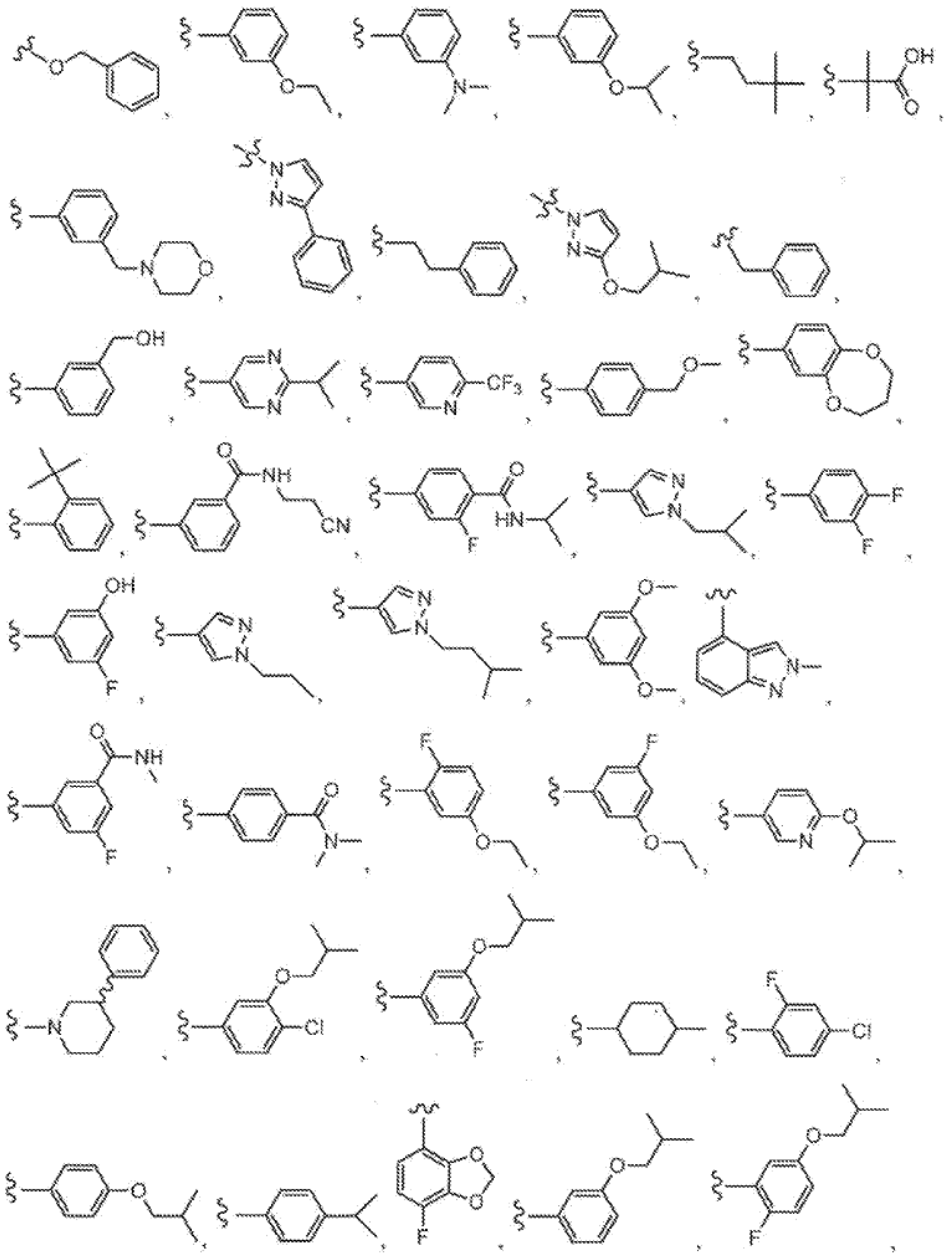
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

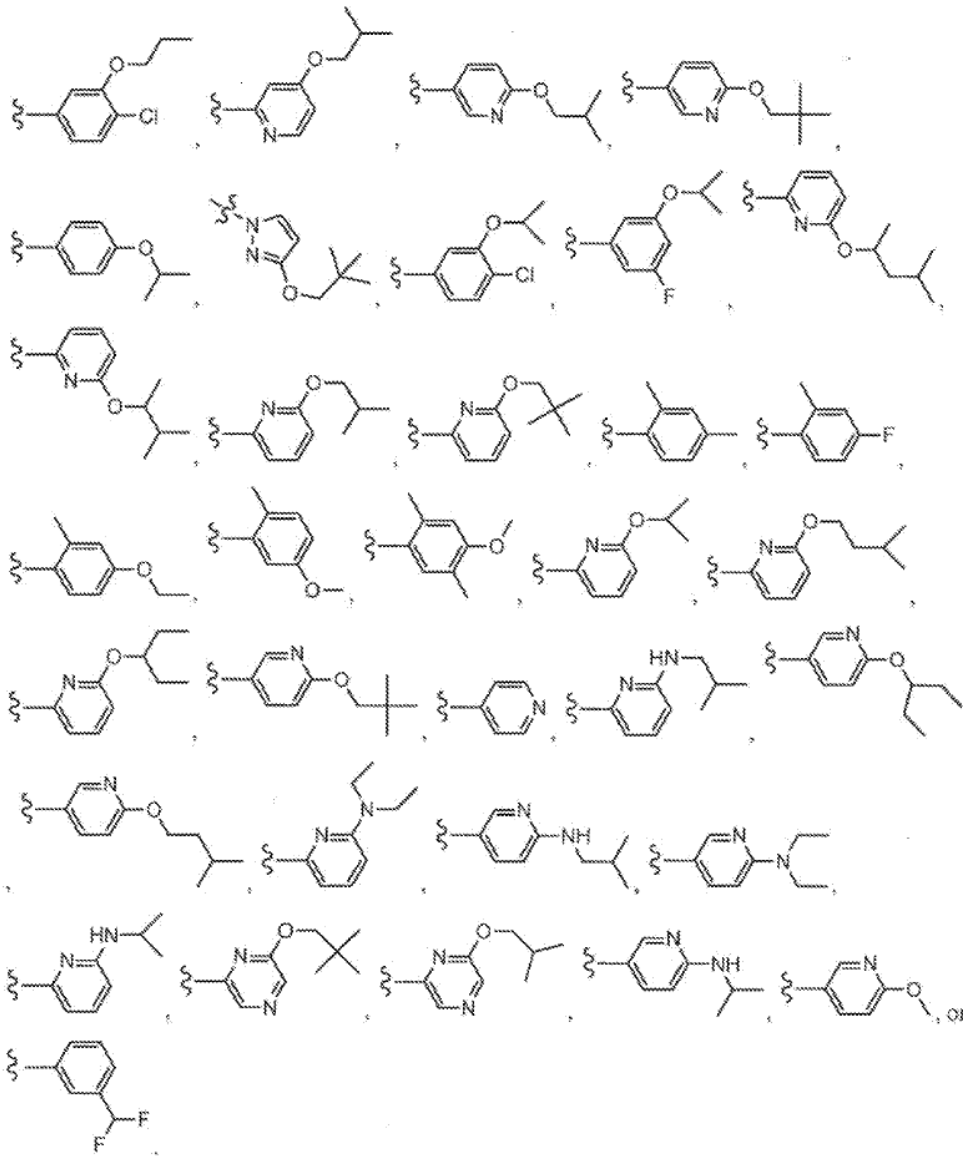
In alcune realizzazioni, R1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidine, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,





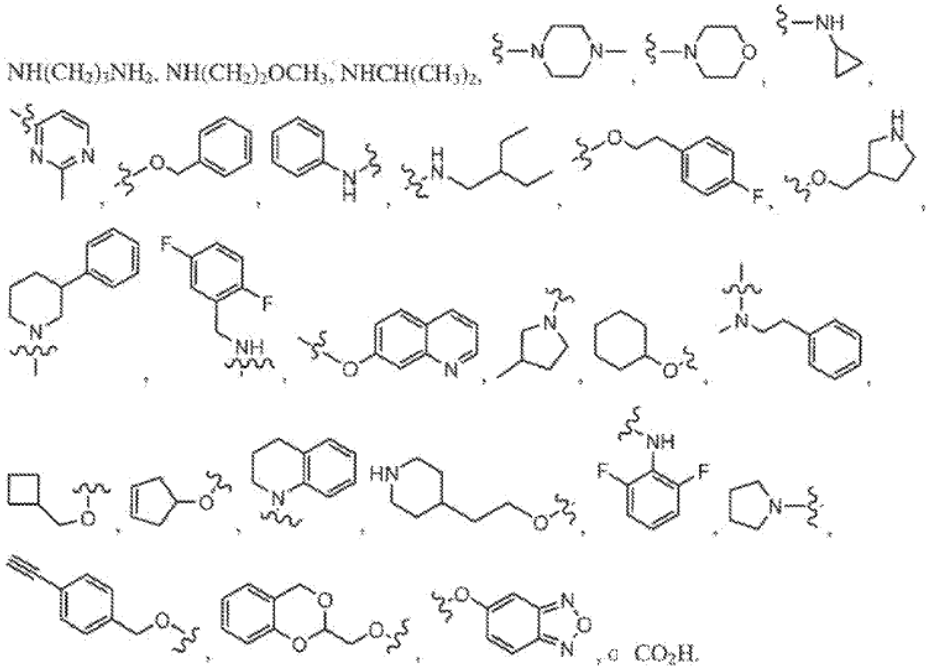




In alcune realizzazioni, R2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C3-C10 eterociclico anello in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR.

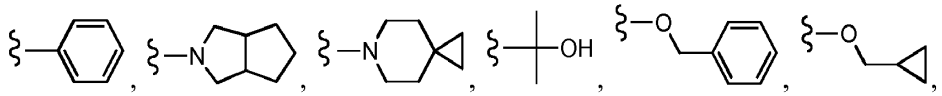
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3,

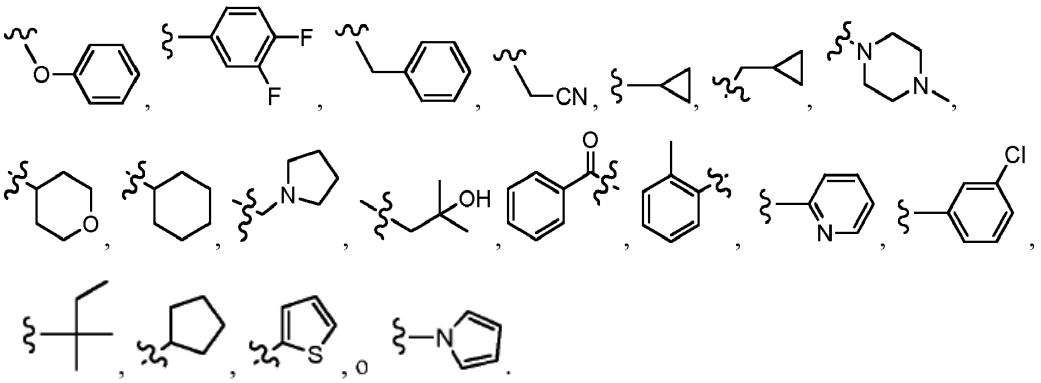
N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, $NH(CH_2)_2NH_2$,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,





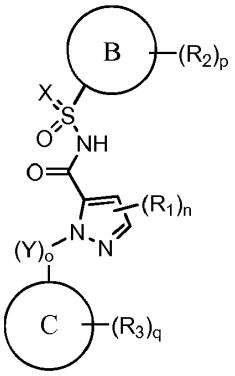
In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile. In alcune realizzazioni, R_1 è tBu. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile e R_1 è tBu. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile, R_1 è tBu, e Y è CH_2. In alcune realizzazioni, anello B, anello C, e R_1 sono fenile e Y è CH_2.

È anche descritto un composto di formula Ia-i:



Ia-i

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; Cl-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, o 2;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

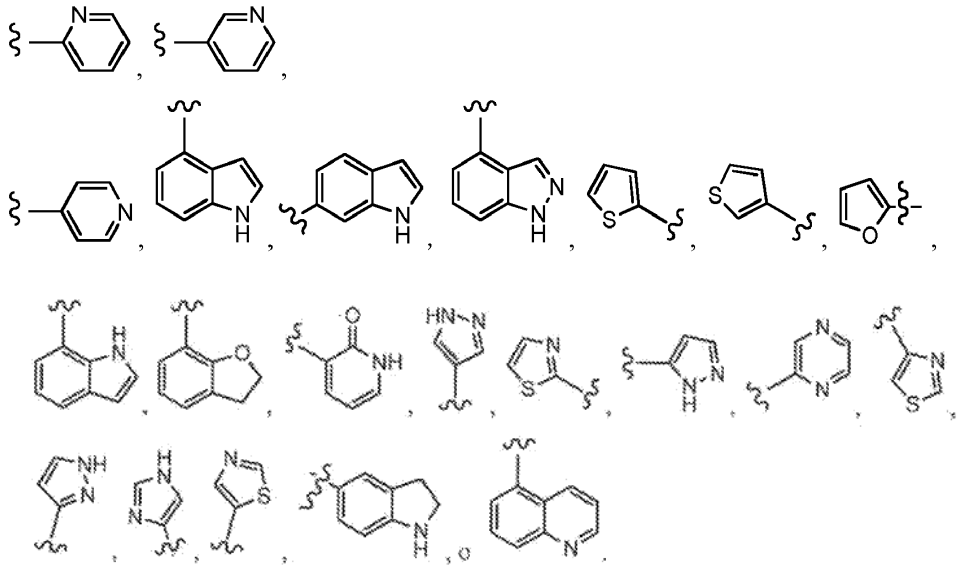
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ia-i possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

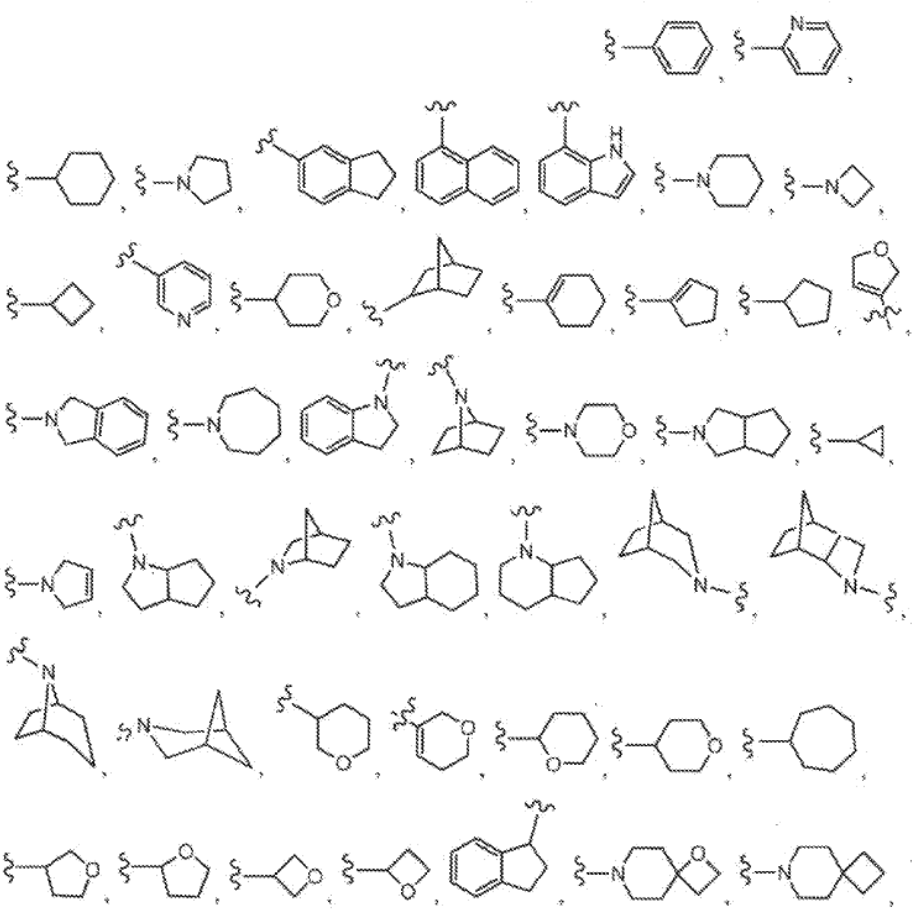
In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

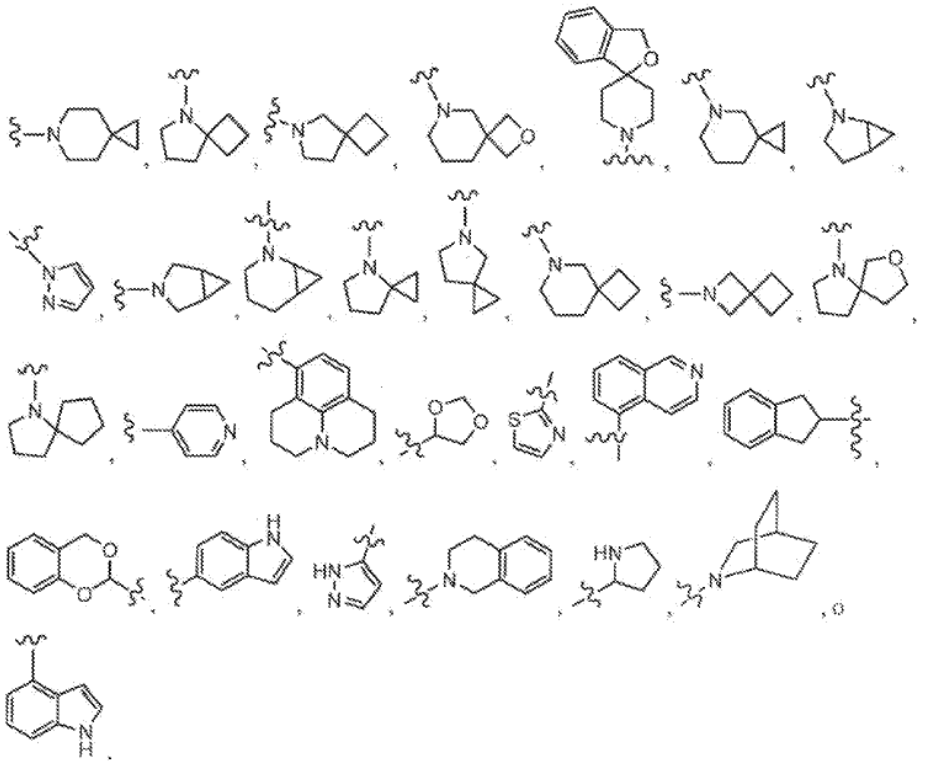
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è,



In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

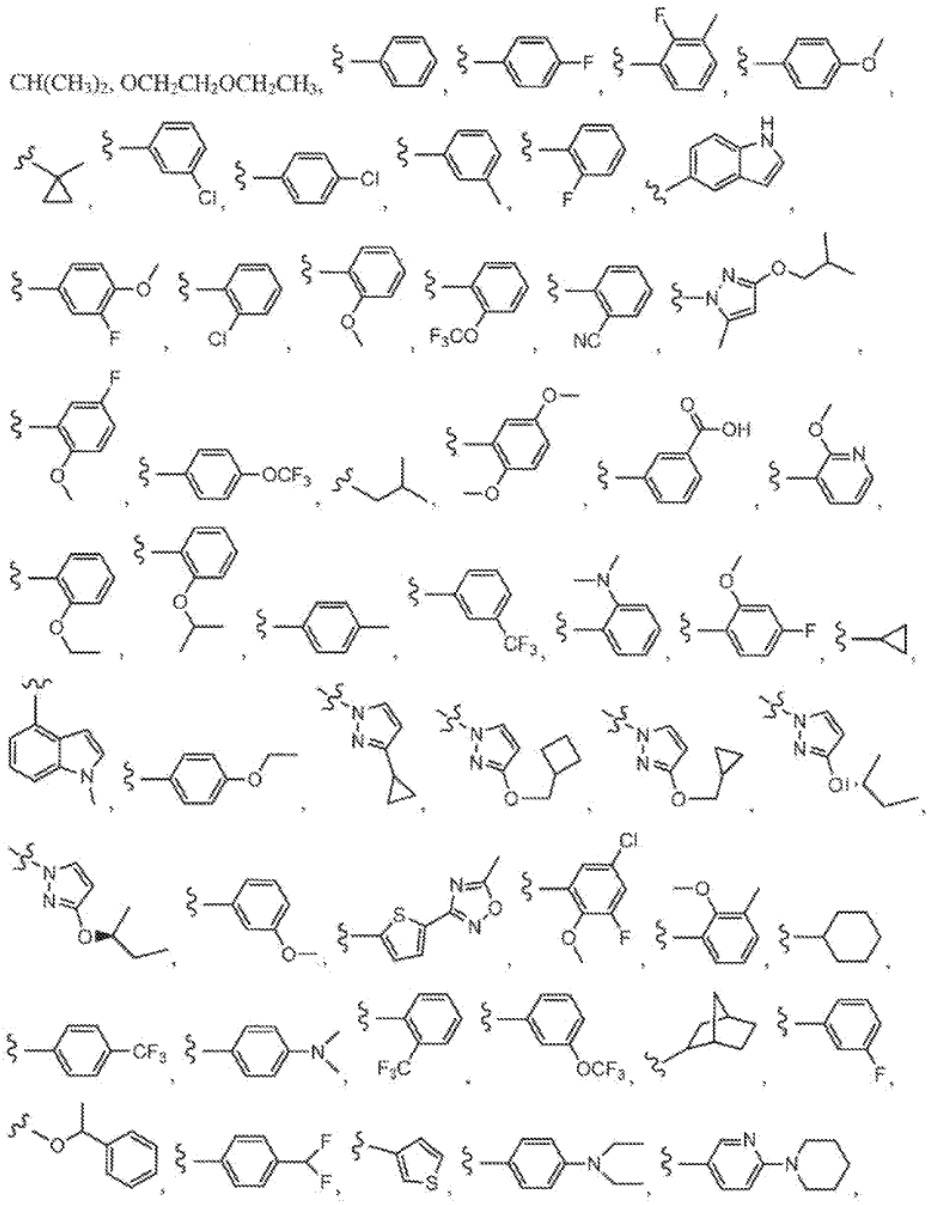


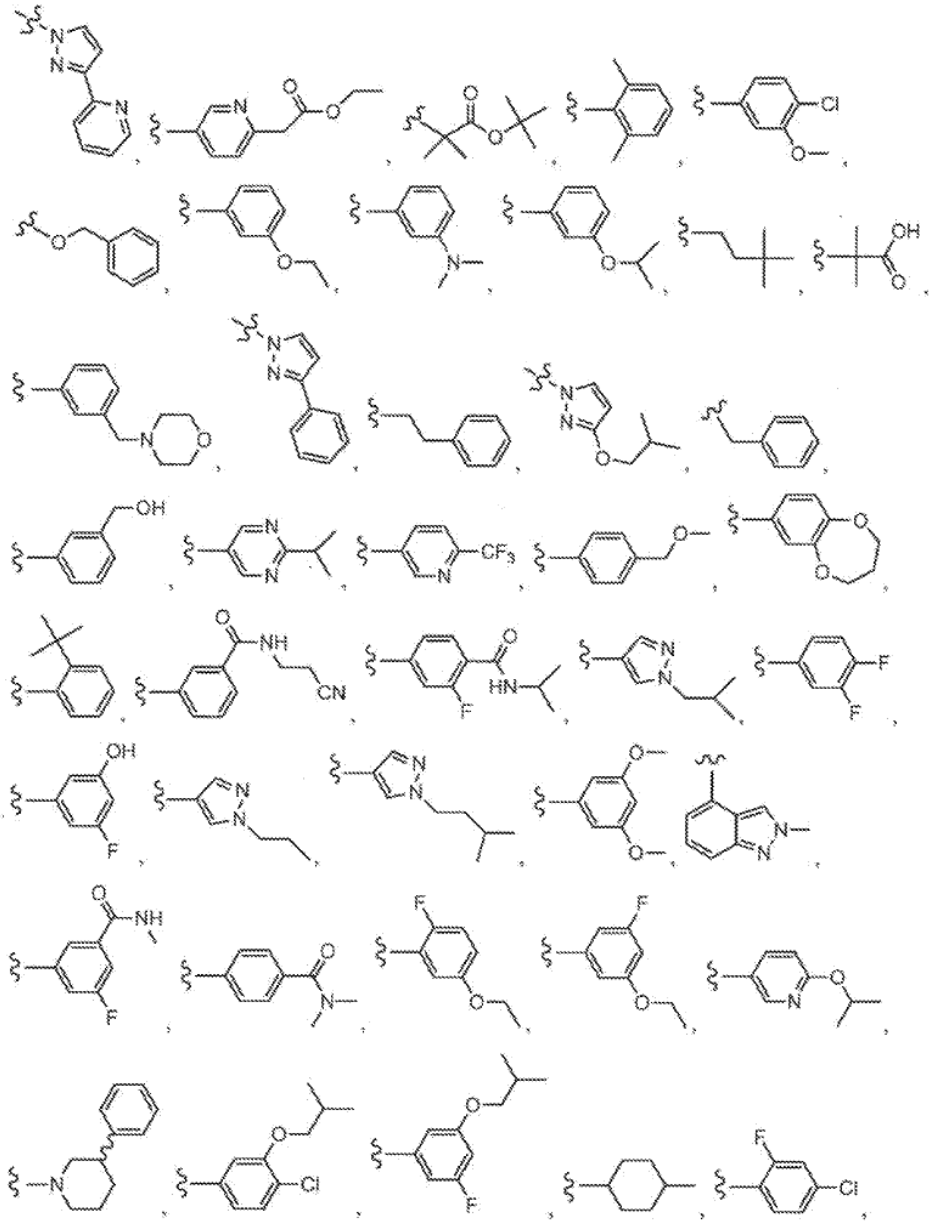


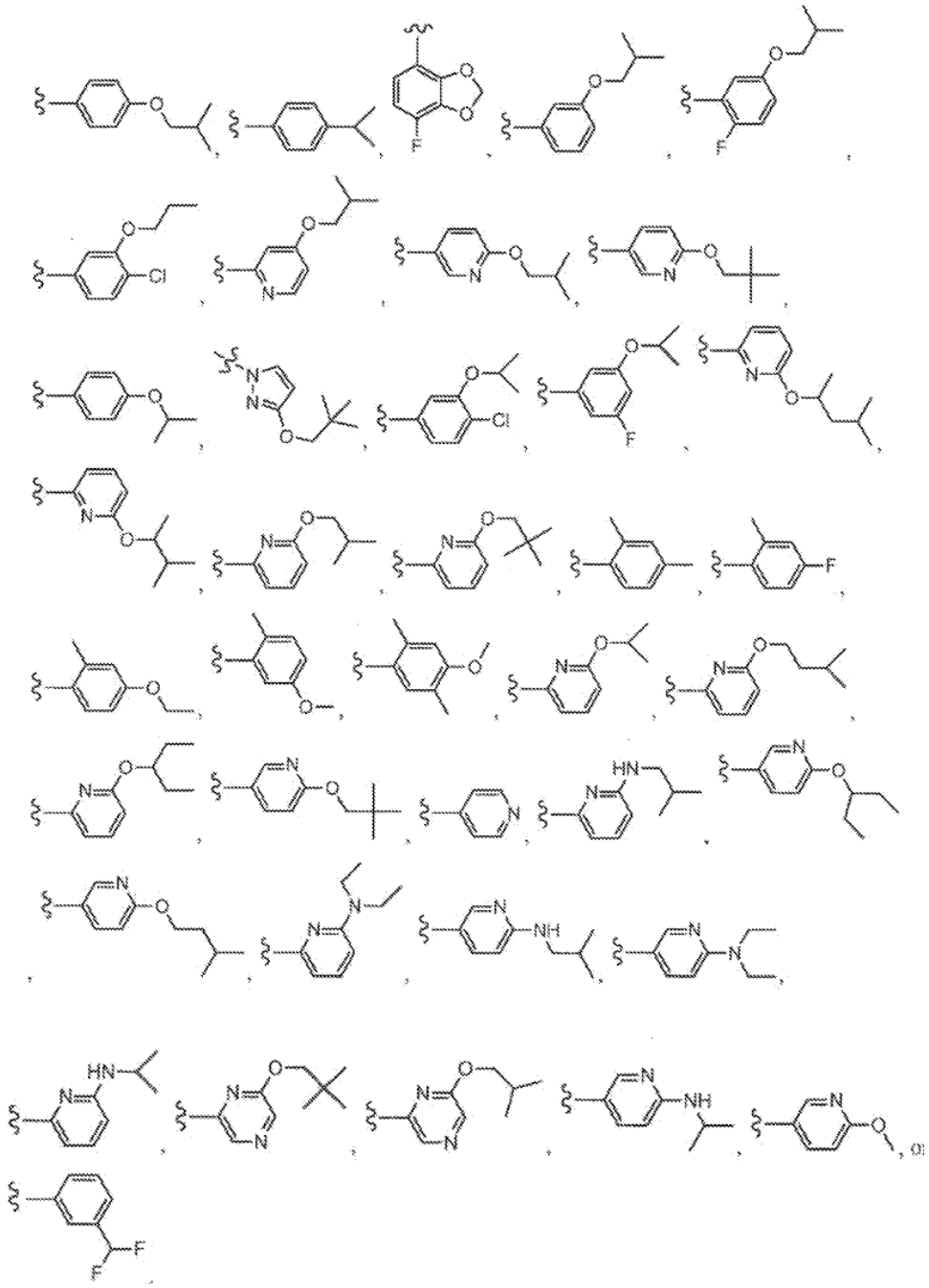
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidine, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,


CH(CH3)2, OCH2CH2OCH2CH3,



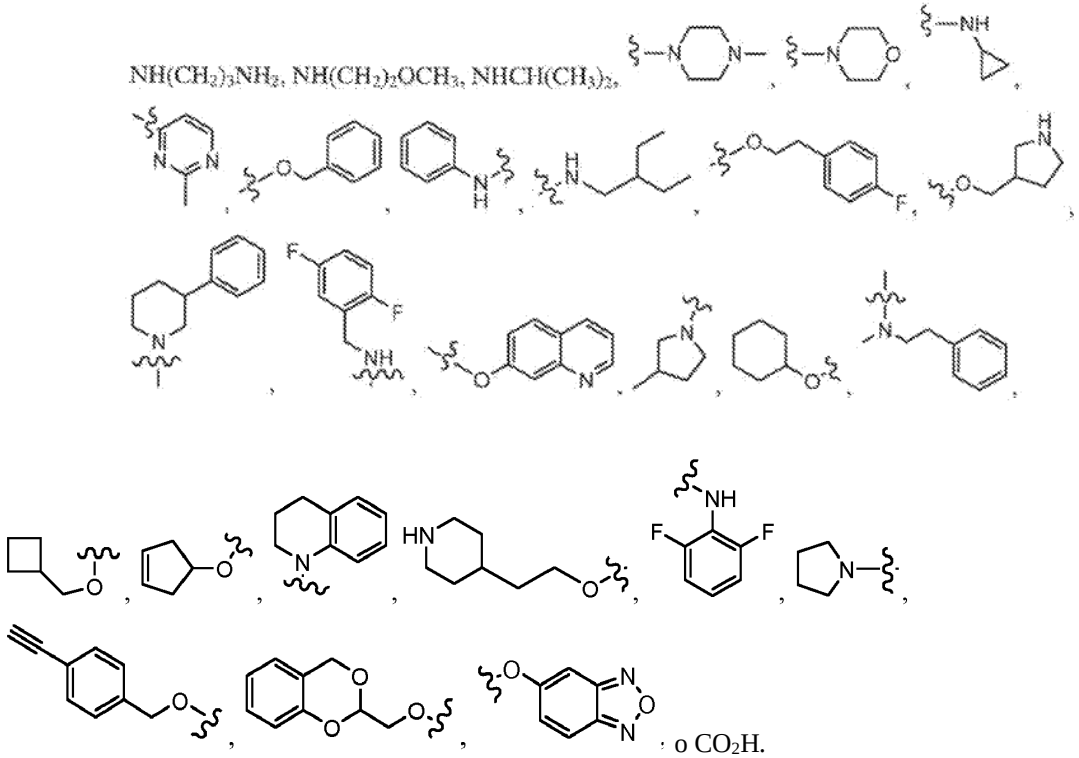


In alcune realizzazioni, R2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C3-C10 eterociclico anello in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono

indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, =O, CH_3SO_2, CH_3SO_2NH, CF_3CONH, CH_3CONH, $CH_3CON(CH_3)$, tBuOCONH, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3, $OCHF_2$, $OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu, $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$,

$NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,

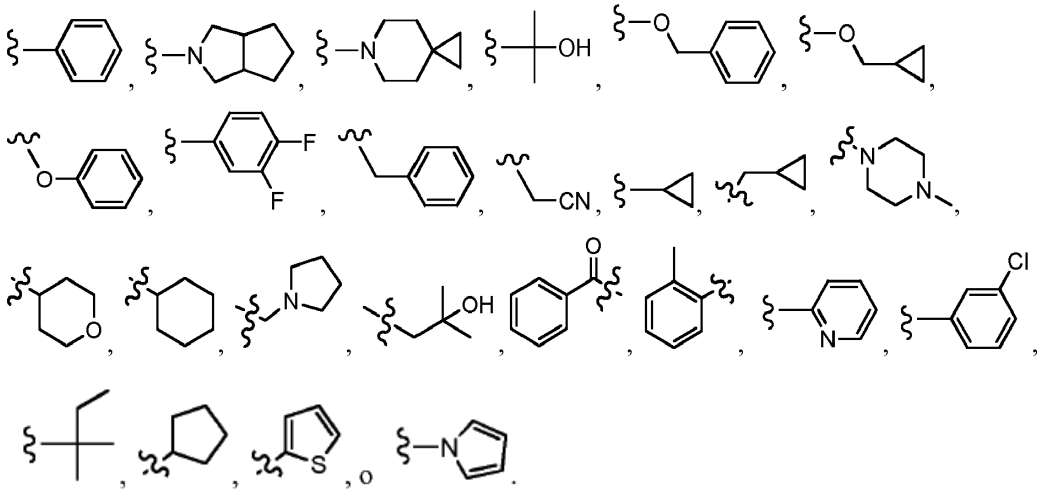


o CO_2H.

In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3, OH, OCH_3, CF_3, CH_2CH3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$,

$OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H, $CO2NH_2$, OCH_2CH3, CH_2OCH3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2, CO_2CH_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu, tBu, $=CH_2$, =0,

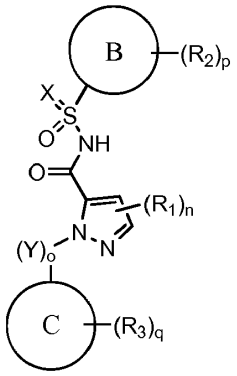


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Ia-ii:



Ia-ii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C6-C10 arilico , anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; Cl-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo =CH_2 o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo =CH_2 o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, o 2;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

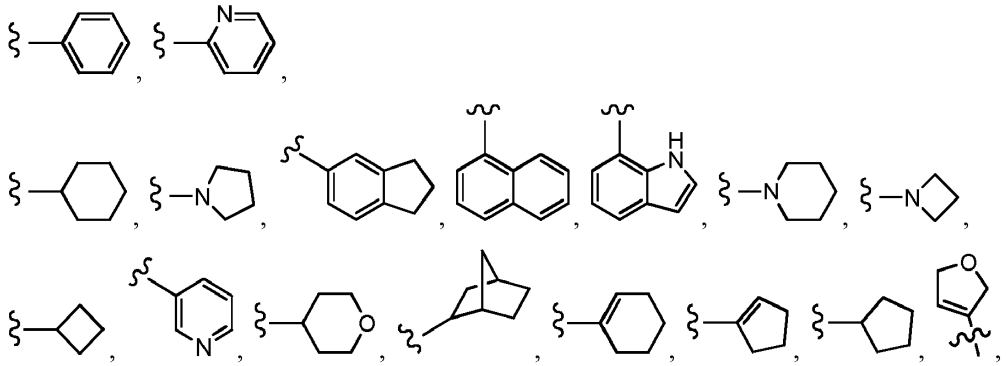
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

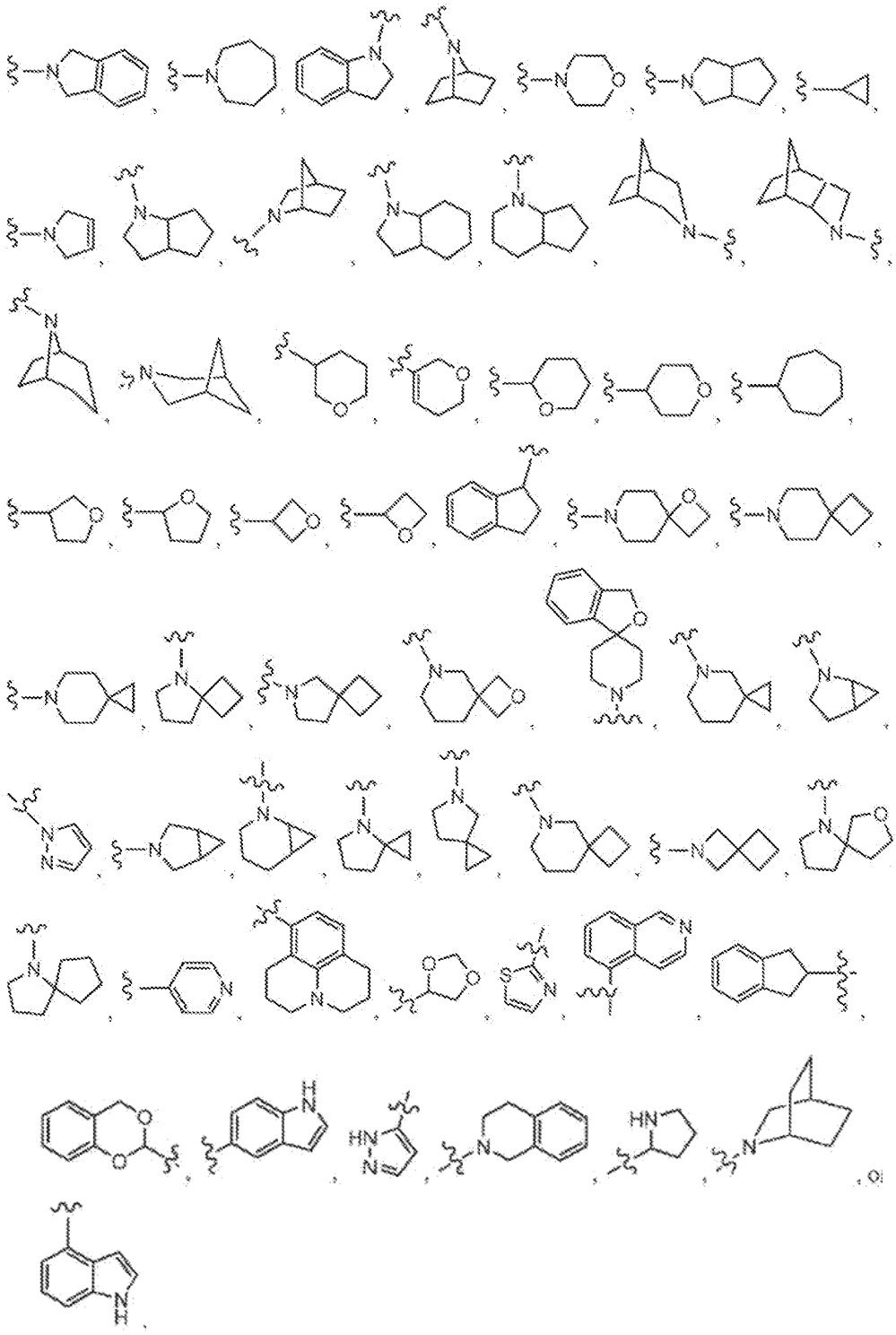
È anche descritto che il composto di formula Ia-ii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



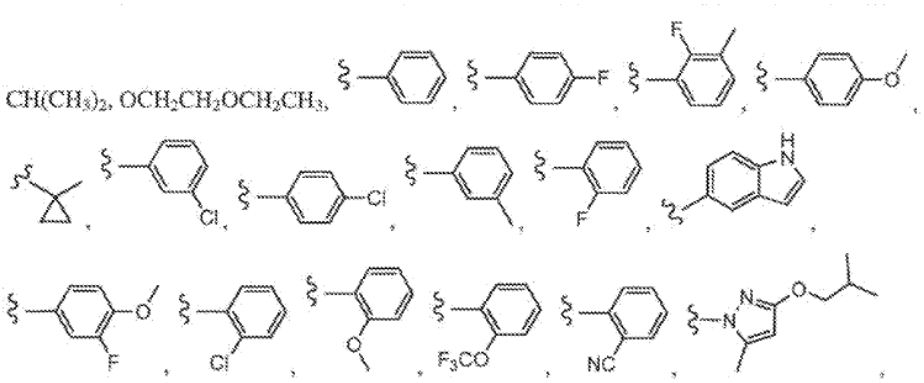


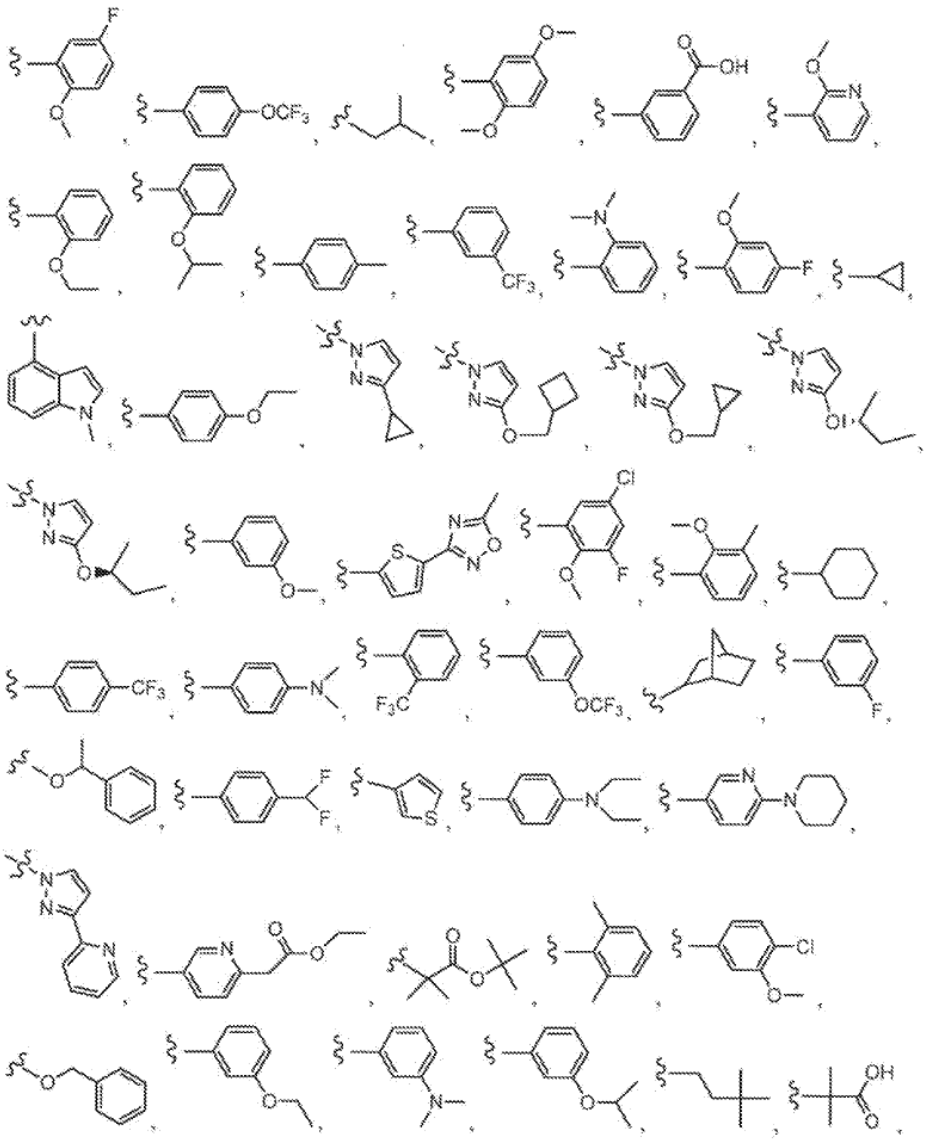
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile).

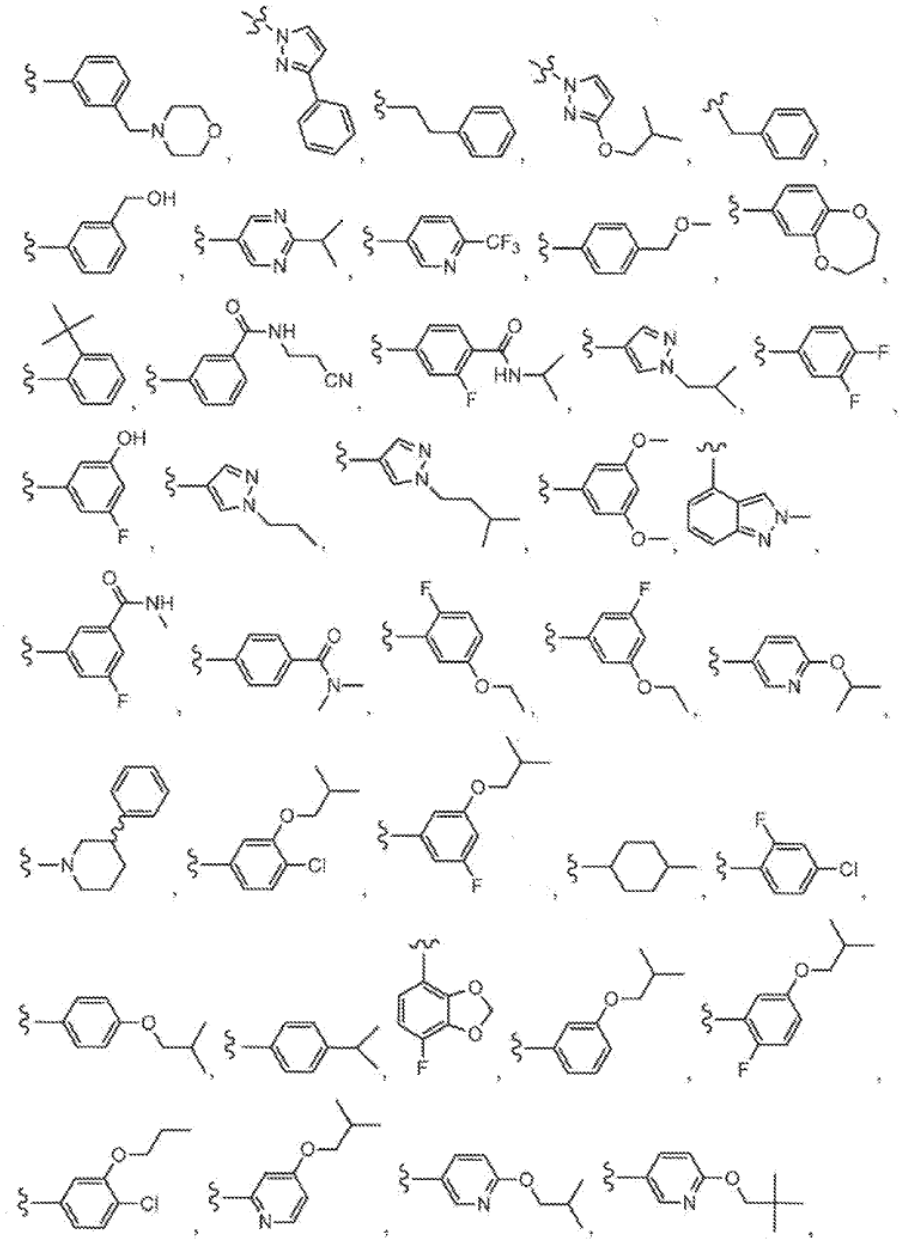
In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

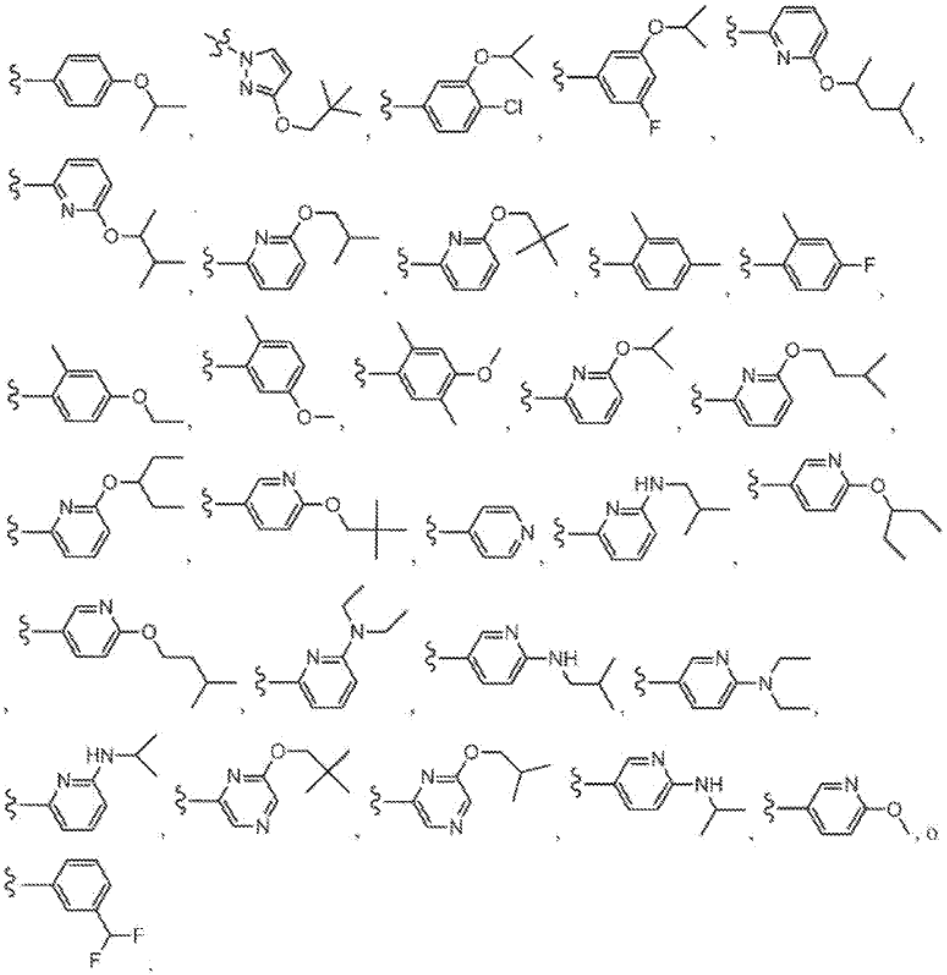
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,





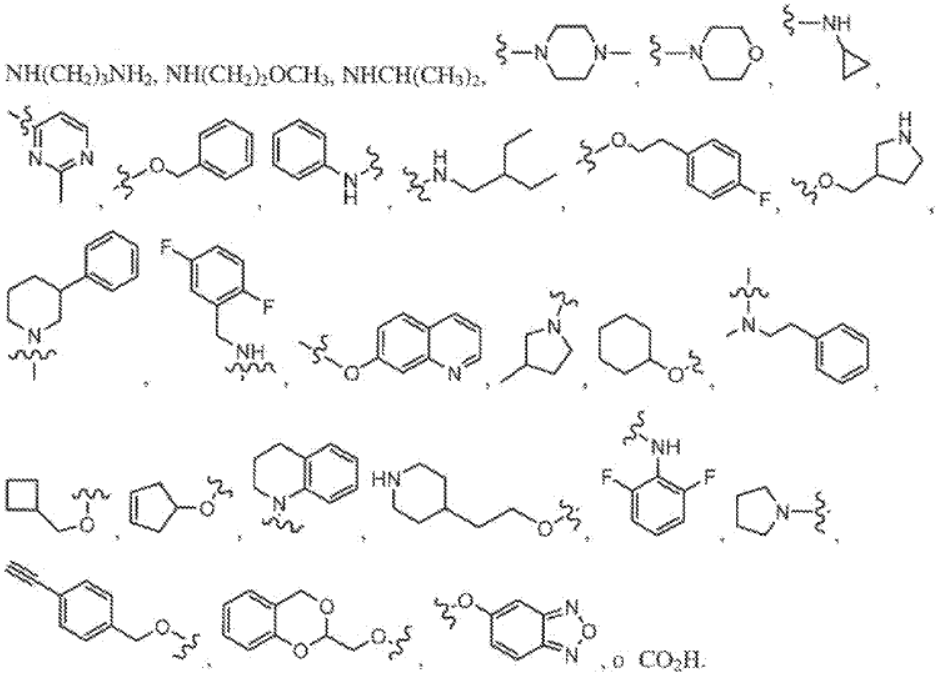




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO_2 o NR.

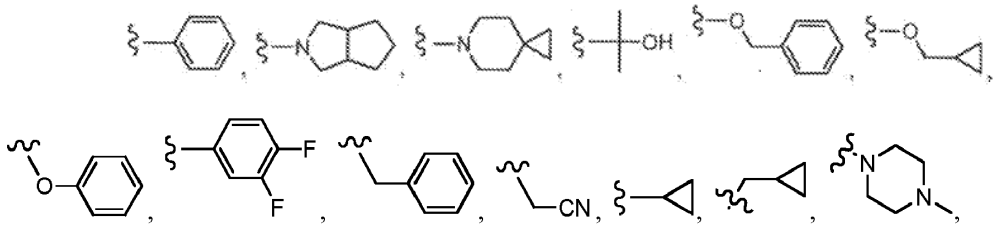
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3,

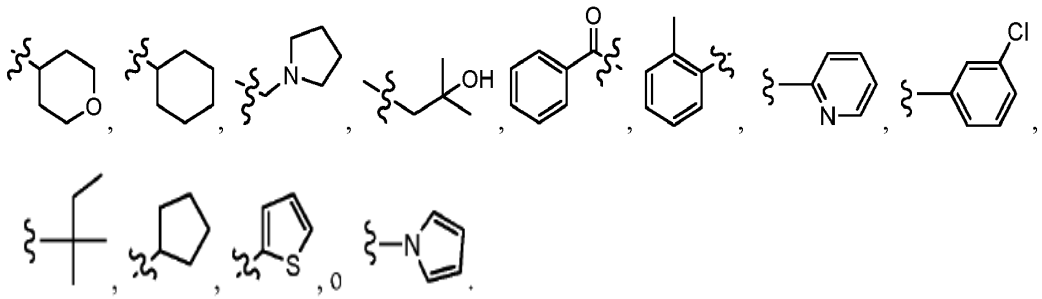
OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,



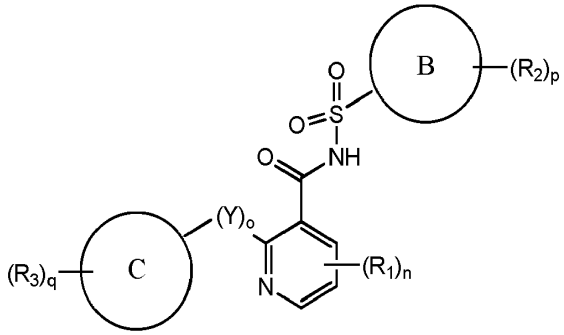


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto che il composto di formula I è un composto di formula Ib:



Ib

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi

da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

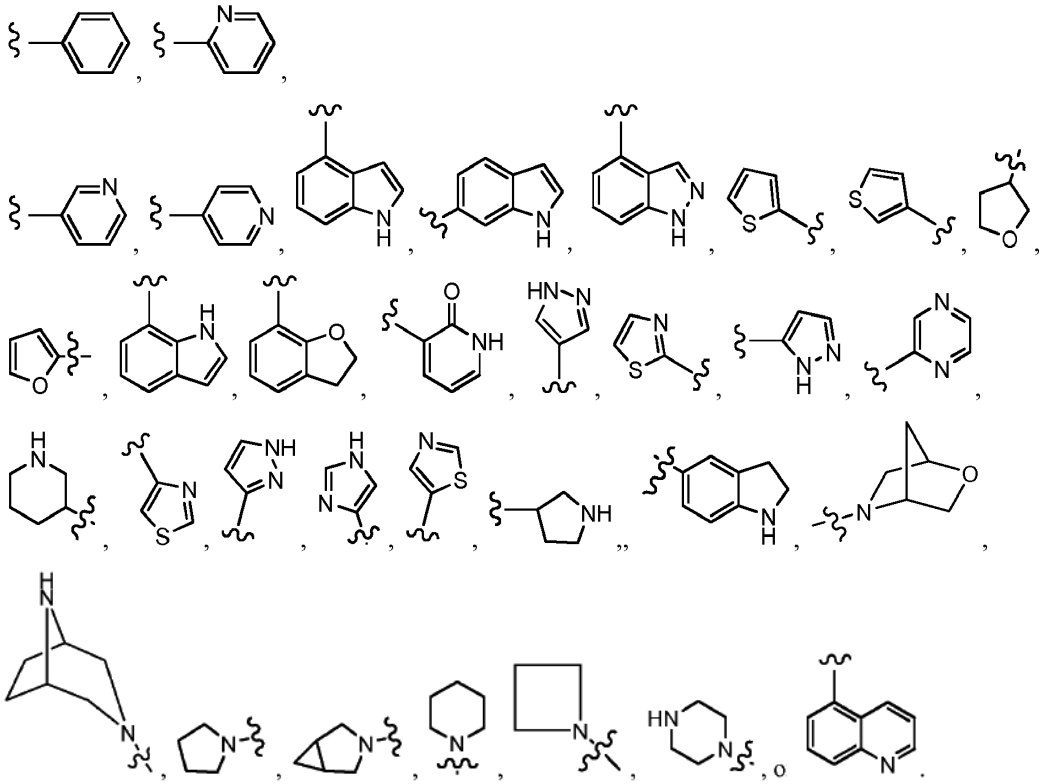
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

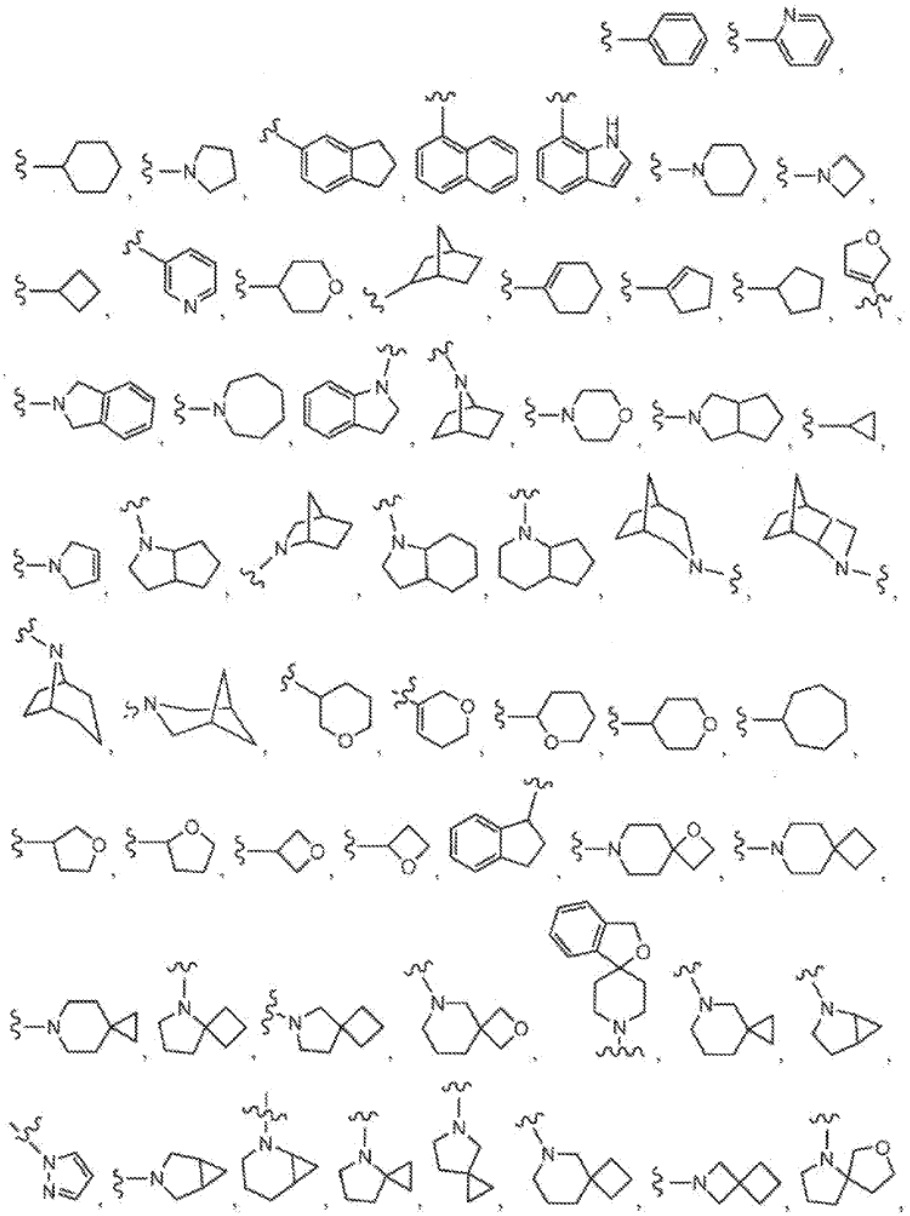
In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

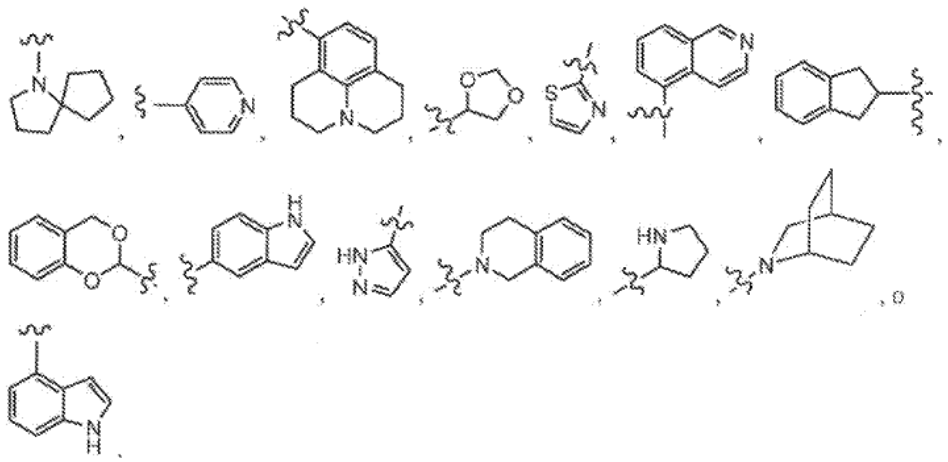
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, naftalene, pirrolidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

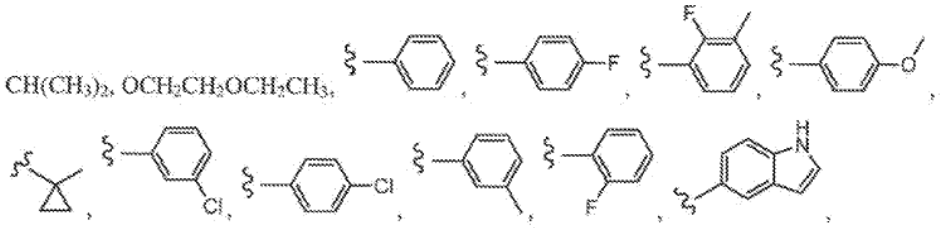


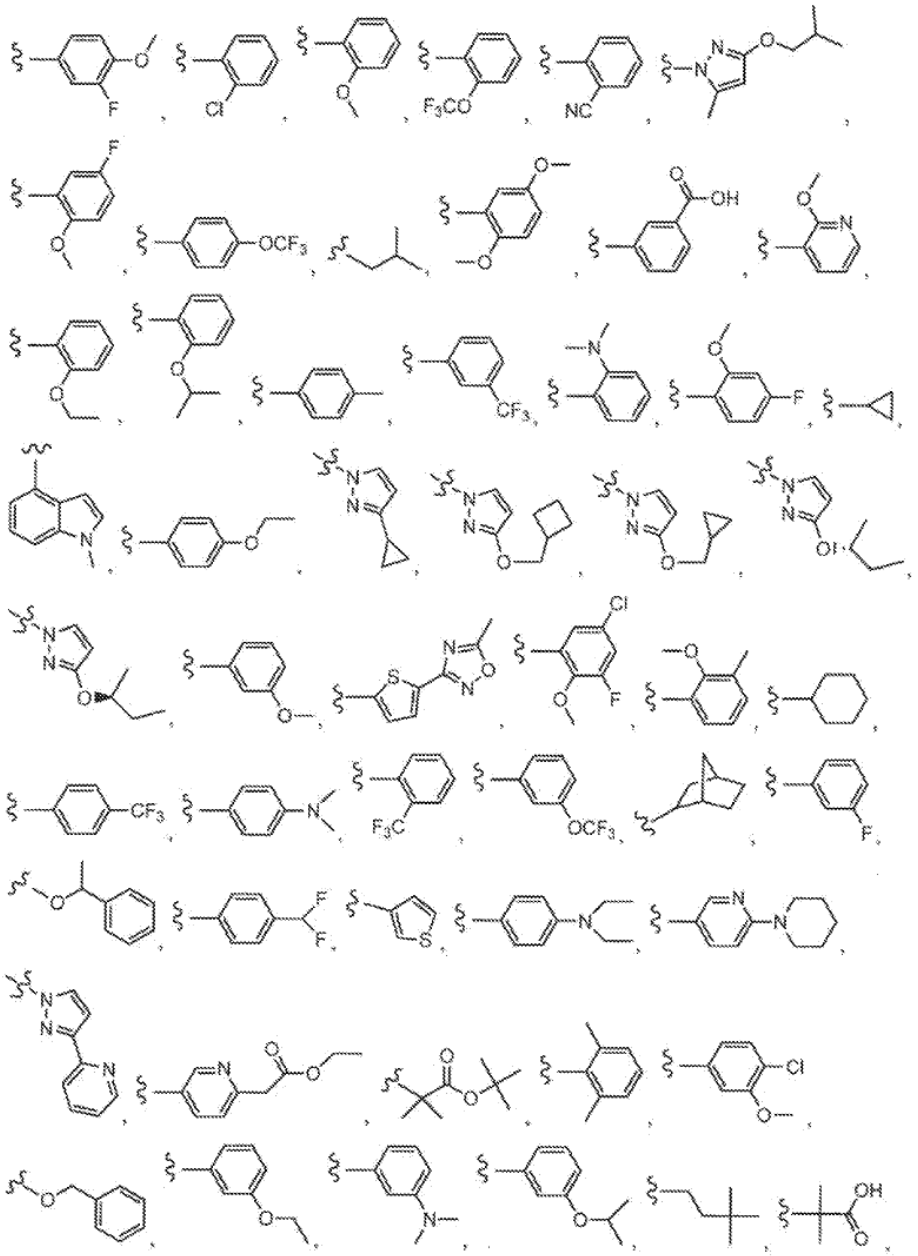


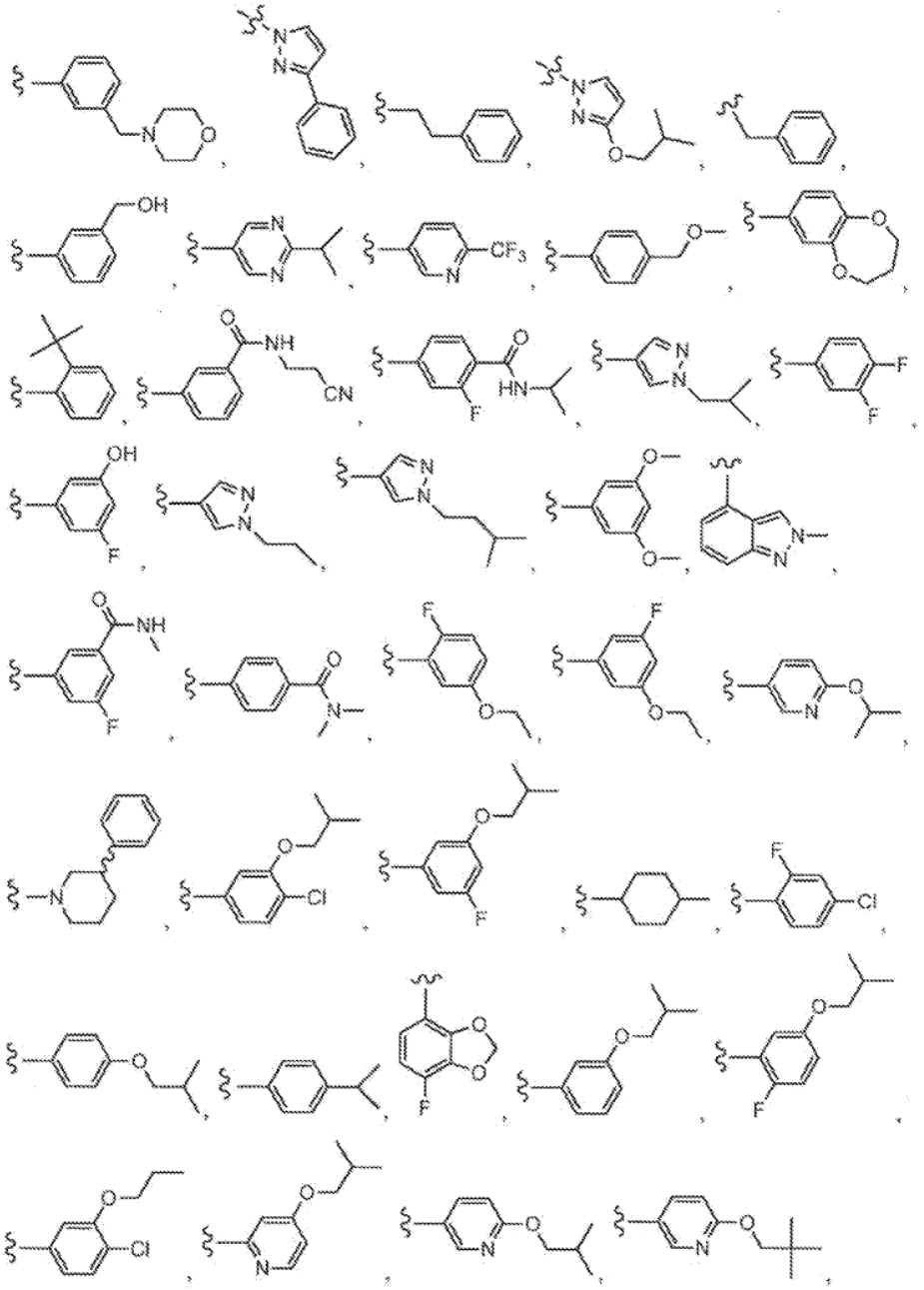
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

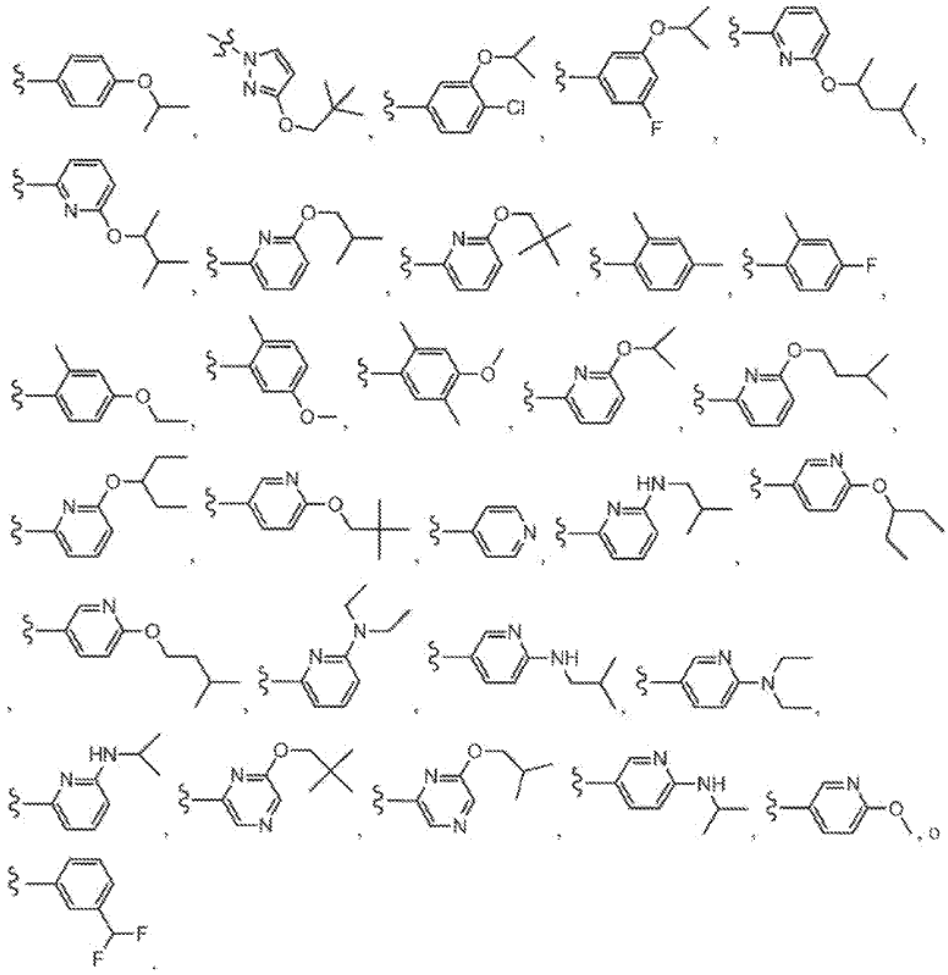
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,





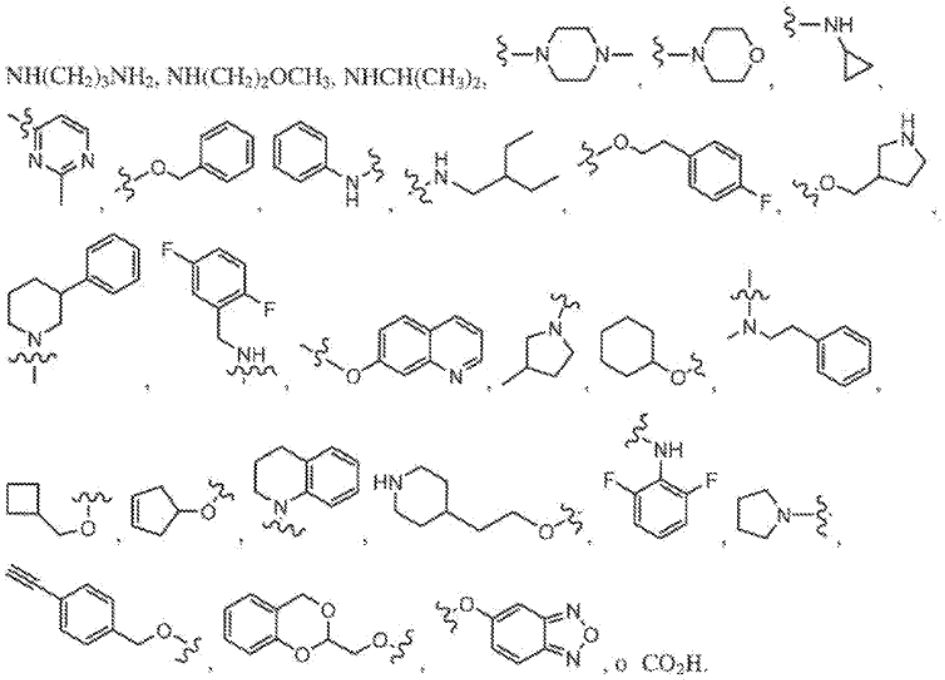




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR.

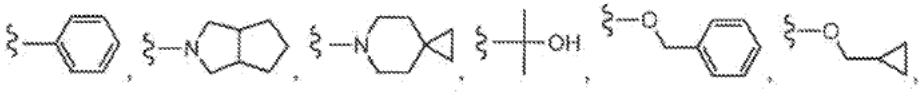
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3,

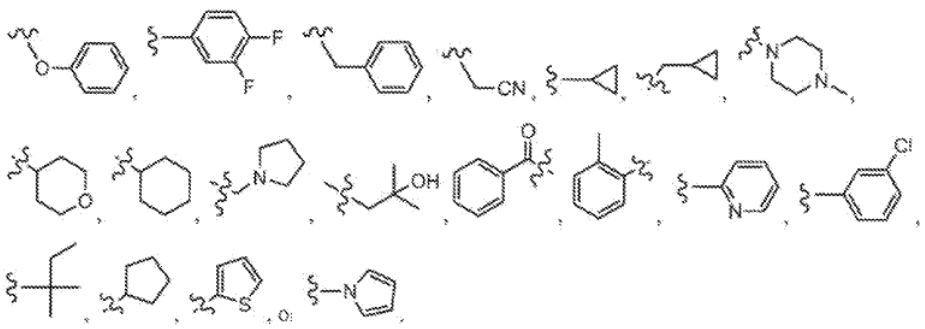
OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH2, ═O,





In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile. In alcune realizzazioni, anello B è fenile. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile e anello C è fenile. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è O.

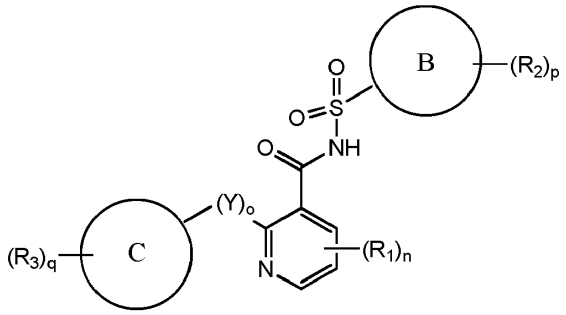
In alcune realizzazioni, R_1 è arile. In alcune realizzazioni, anello B, anello C, e R_1 sono fenile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è fenile, e R1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello B, anello C, e R1 sono fenile, e Y è CH2. In alcune realizzazioni, anello B, anello C, e R1 sono fenile, e Y è O. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è fenile, R1 è fenile, e Y è CH_2. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è fenile, R1 è fenile, e Y è O.

In alcune realizzazioni, anello C è eterociclico. In alcune realizzazioni, anello C è pirrolidina. In alcune realizzazioni, anello C è piperidina. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è eterociclico. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è eterocicloalchile, e R1 è fenile. In alcune realizzazioni, anello B è fenile, anello C è eterocicloalchile, e R_1 è fenile.

In alcune realizzazioni, R_1 è eteroarile. In alcune realizzazioni, anello C è pirrolidina e R_1 è eteroarile. In alcune realizzazioni, anello C è pirrolidina e R_1 è pirrozole. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è pirrolidina, e R_1 è eteroarile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è eterocicloalchile, e R_1 è piridile,.

In alcune realizzazioni, R_1 è cicloalchile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile e R_1 è cicloalchile.

È anche descritto un composto di formula Ib-i:



Ib-i

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello

sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

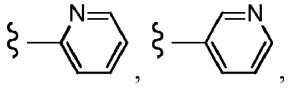
p è 0, 1, 2, o 3; e

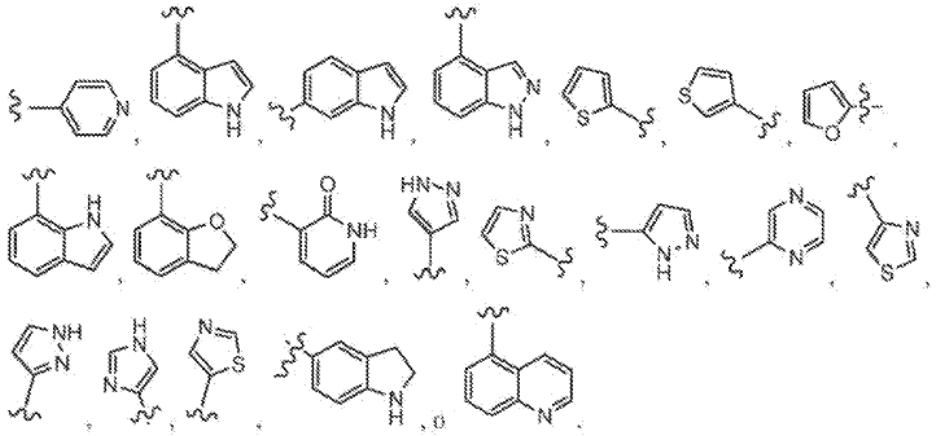
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-i possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

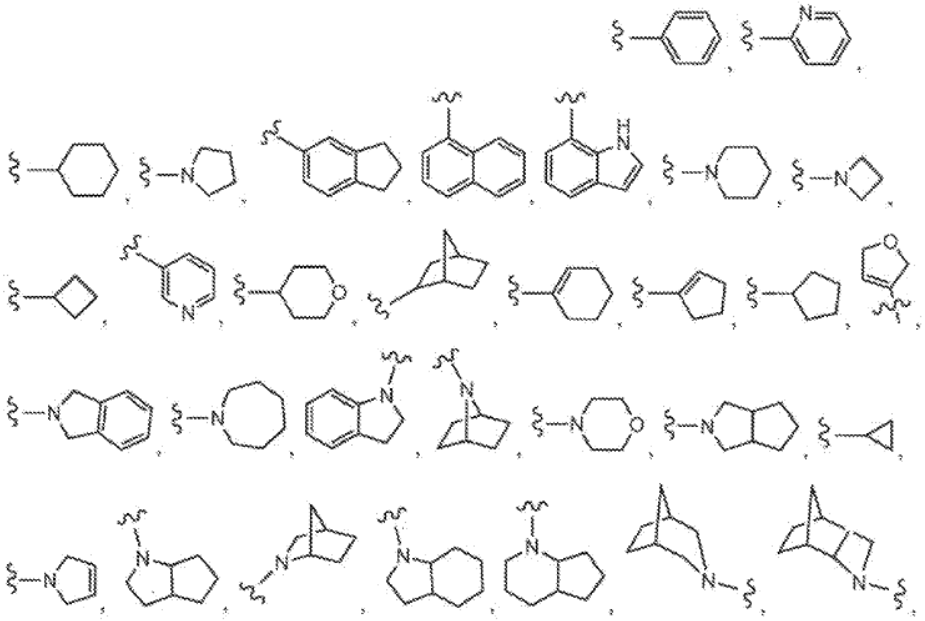
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

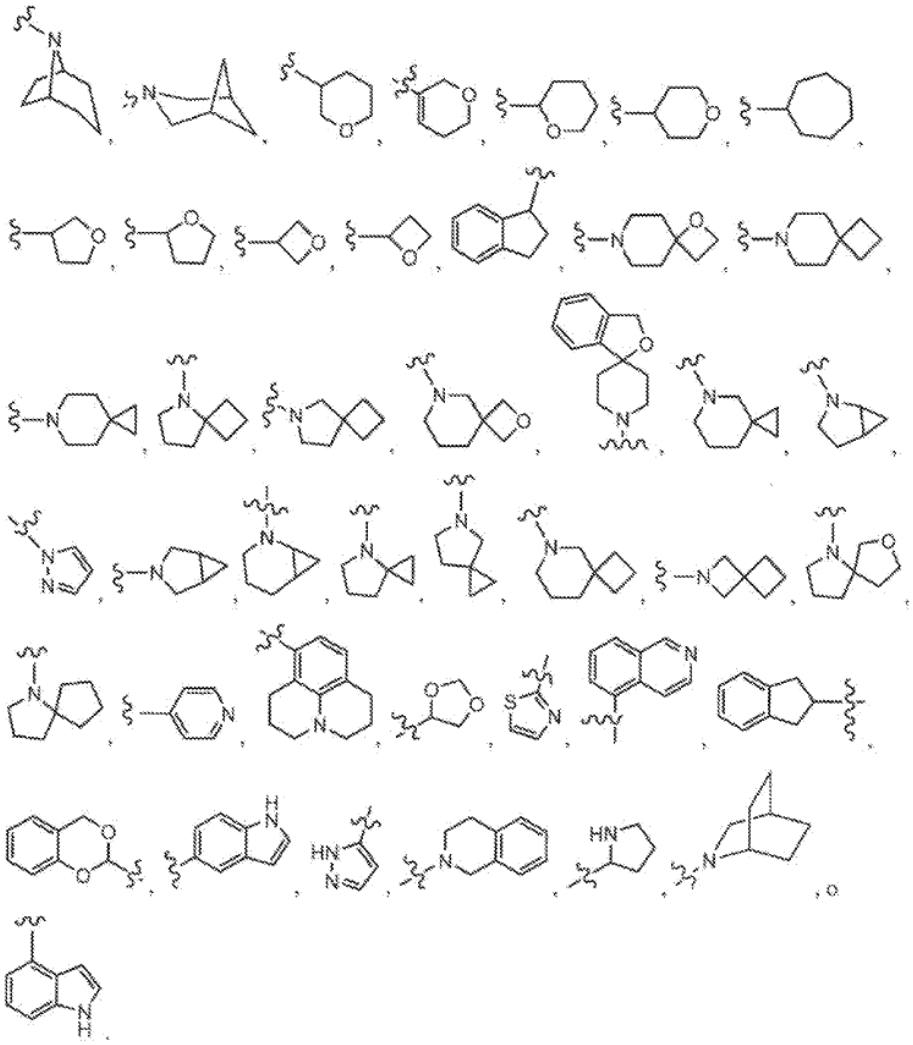




In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, naftalene, pirrolidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



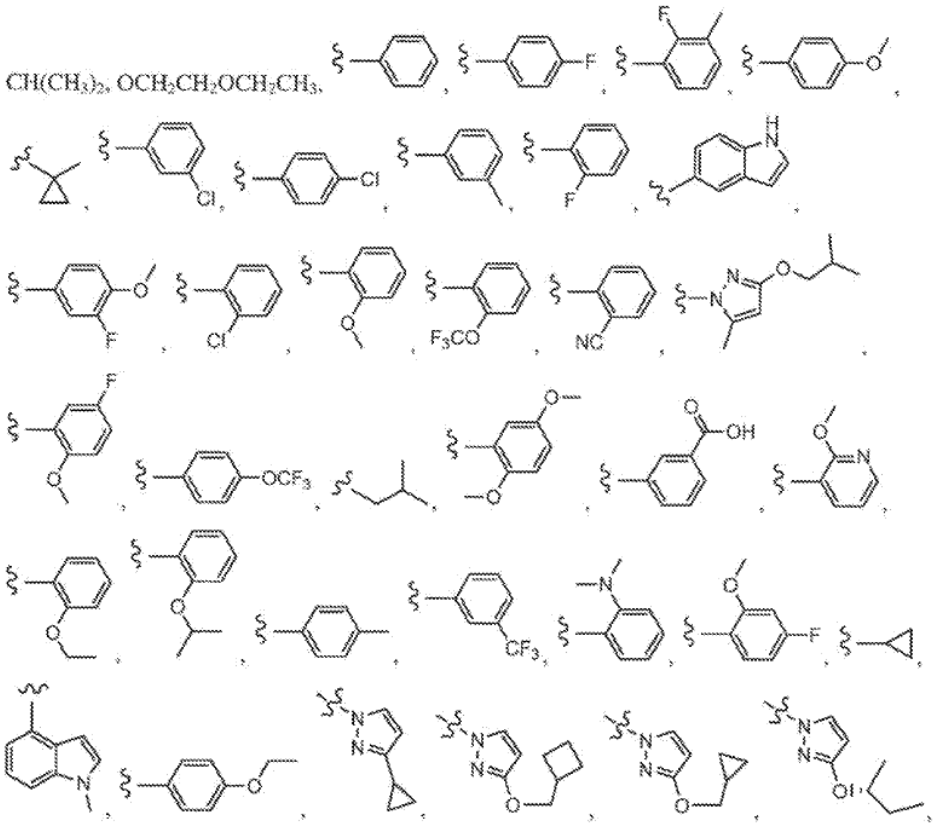


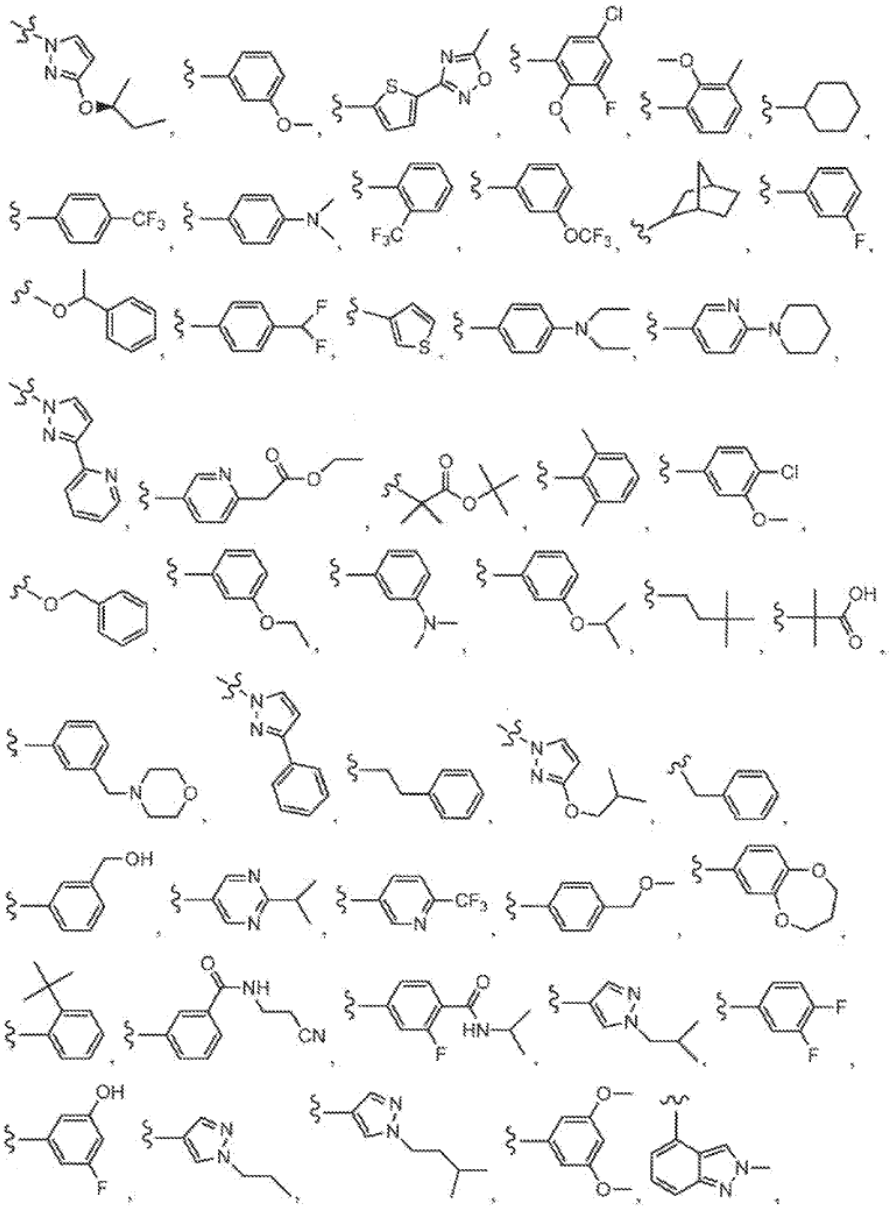
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

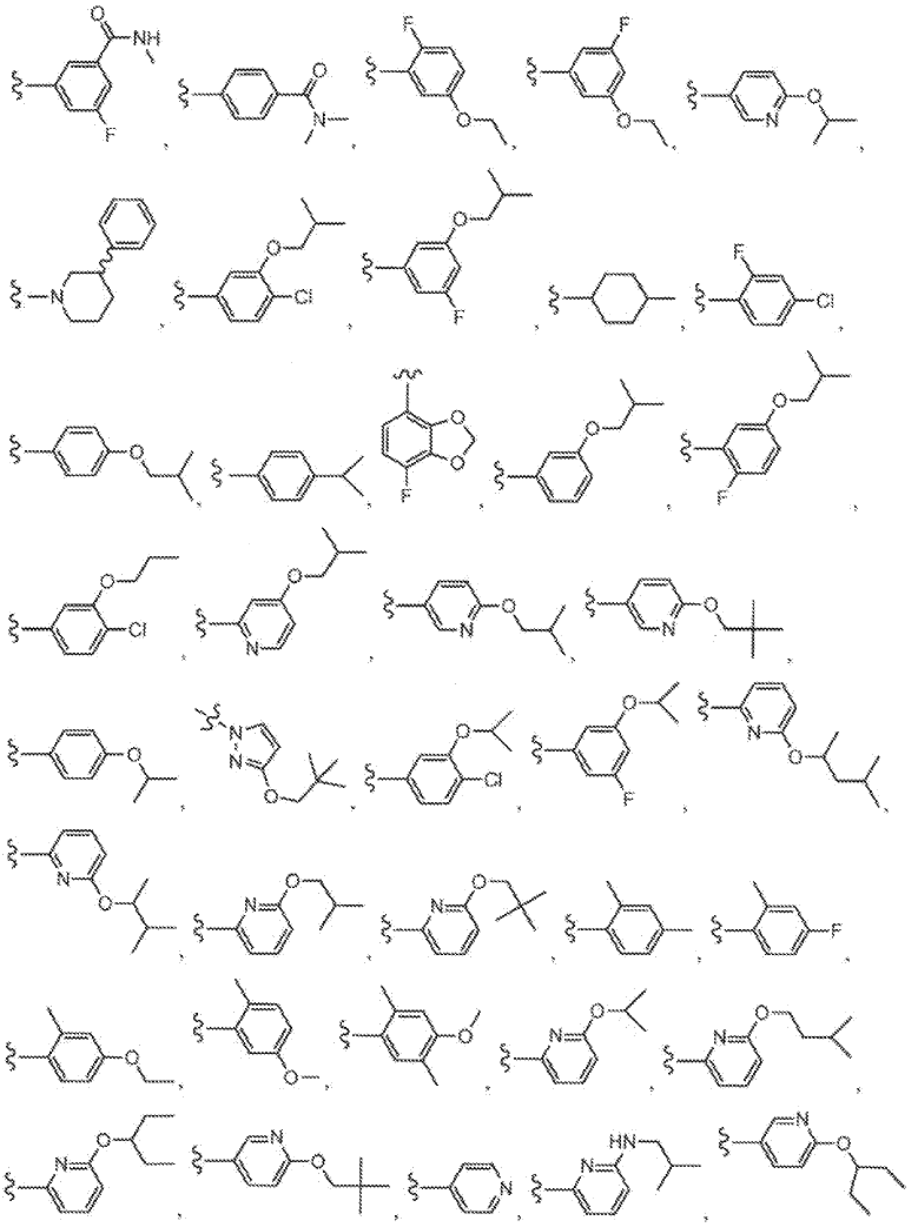
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6

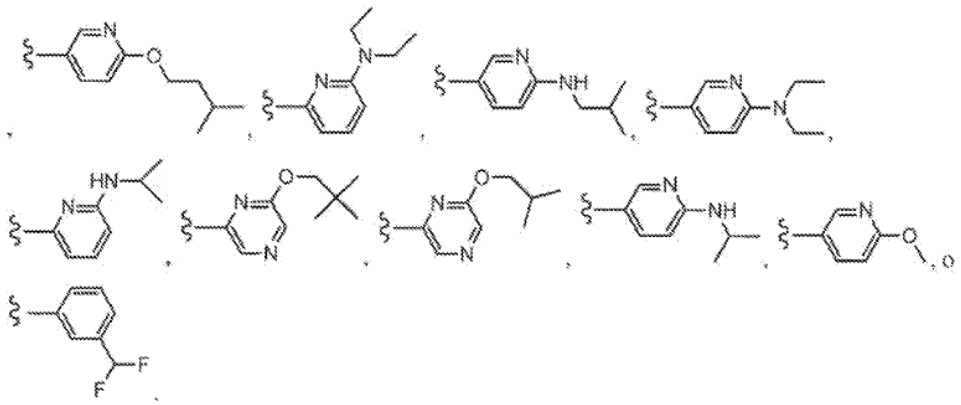
fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,



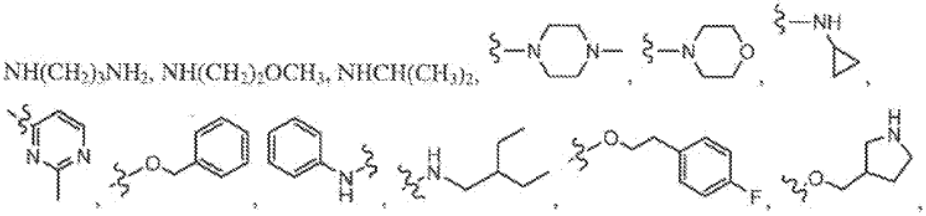


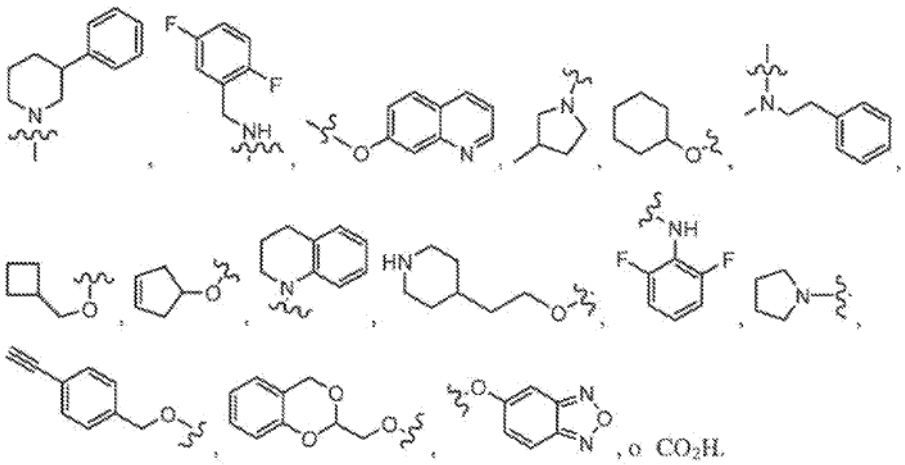




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

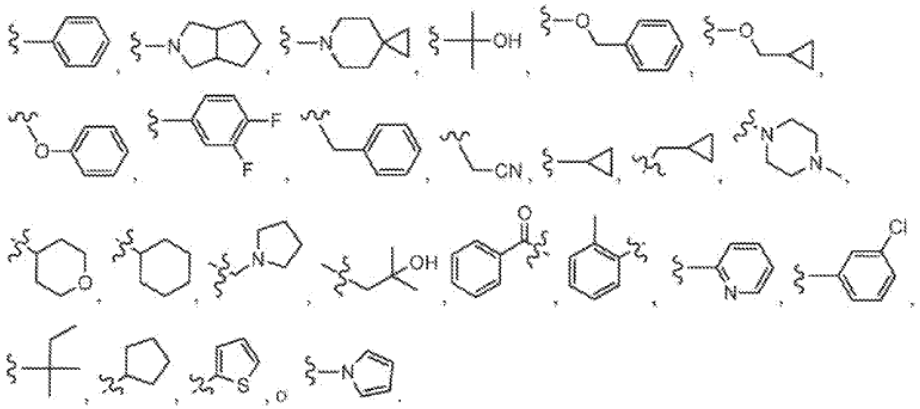
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCHzCH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O.

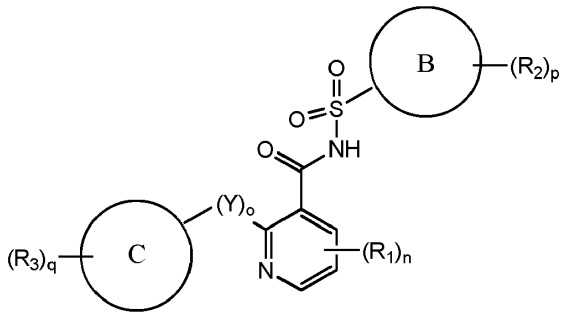


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Ib-ii:



Ib-ii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

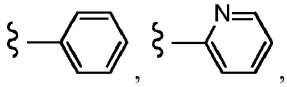
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

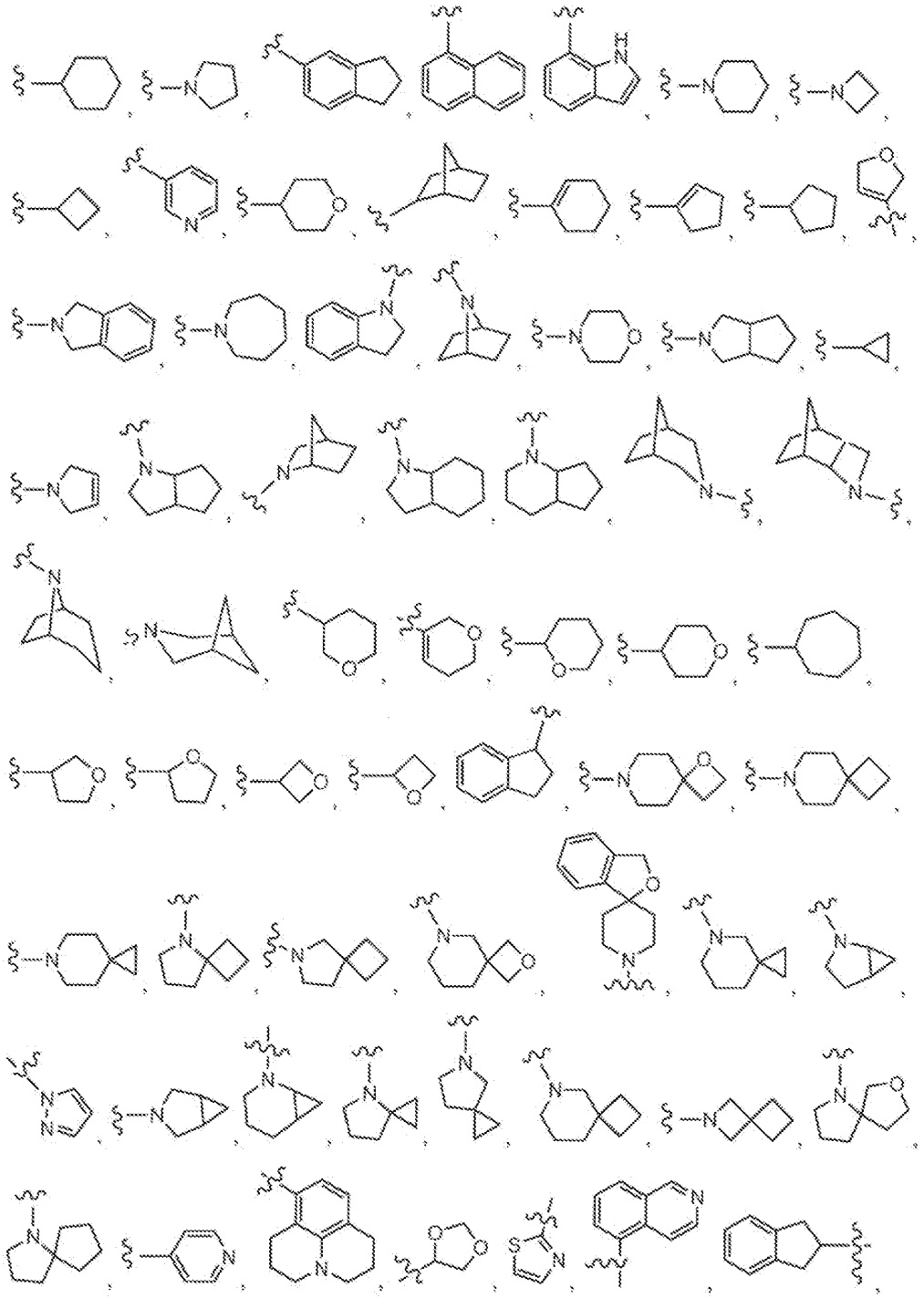
È anche descritto che il composto di formula Ib-ii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

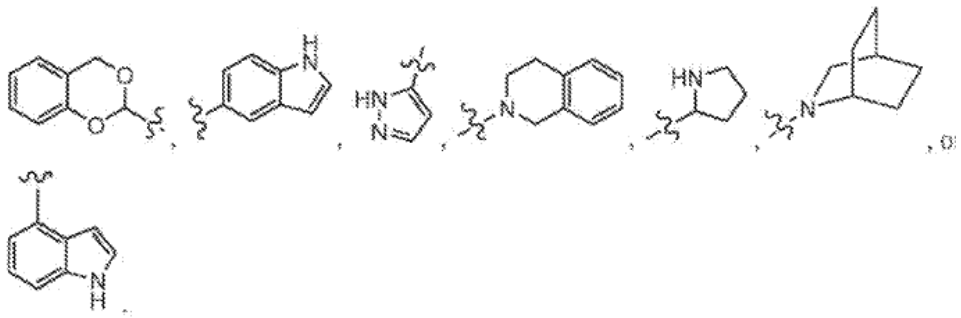
In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, naftalene, pirrolidina, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



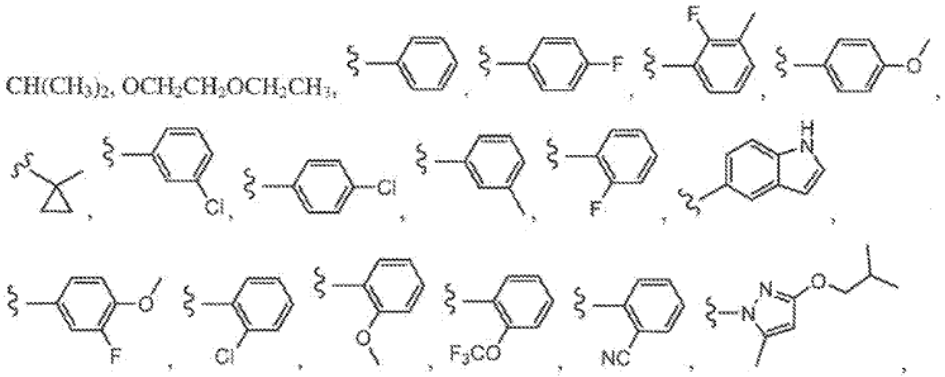


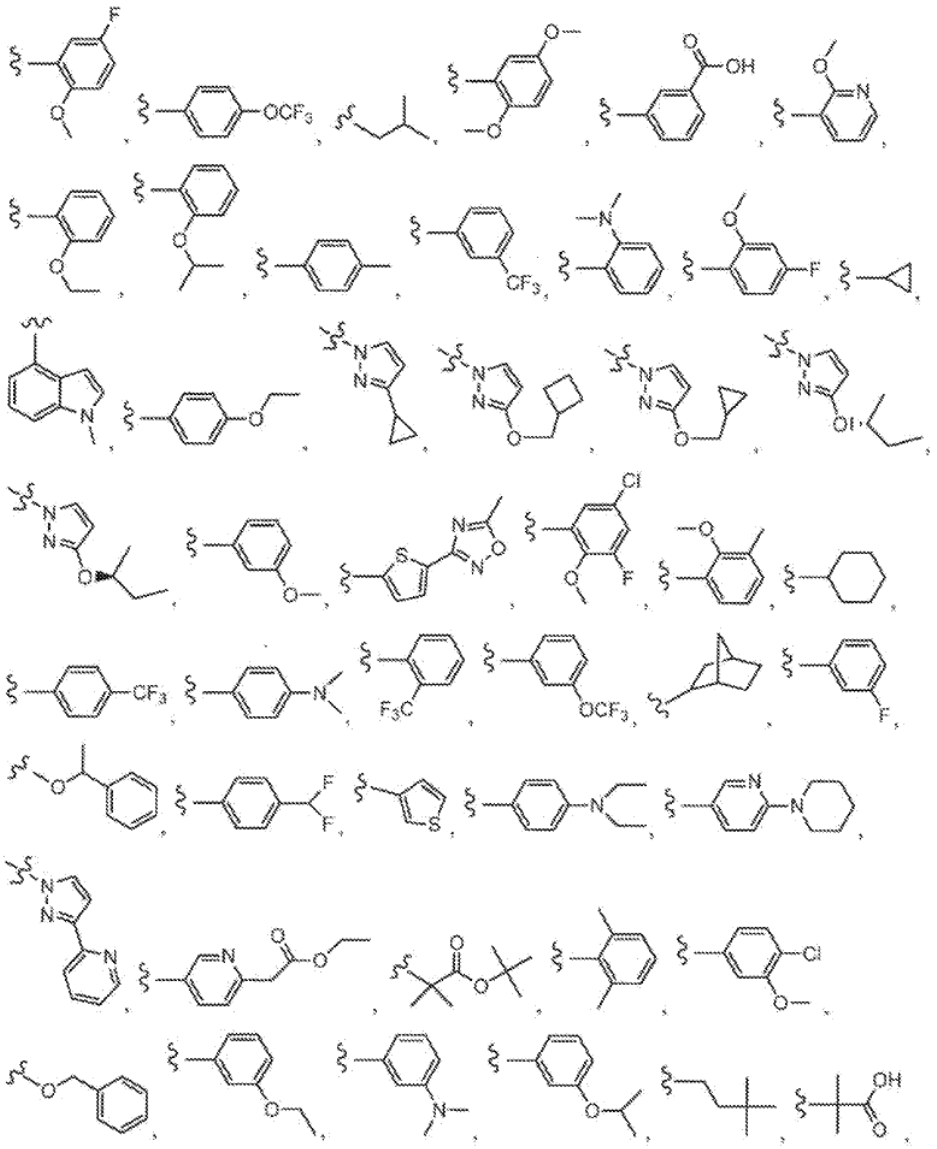


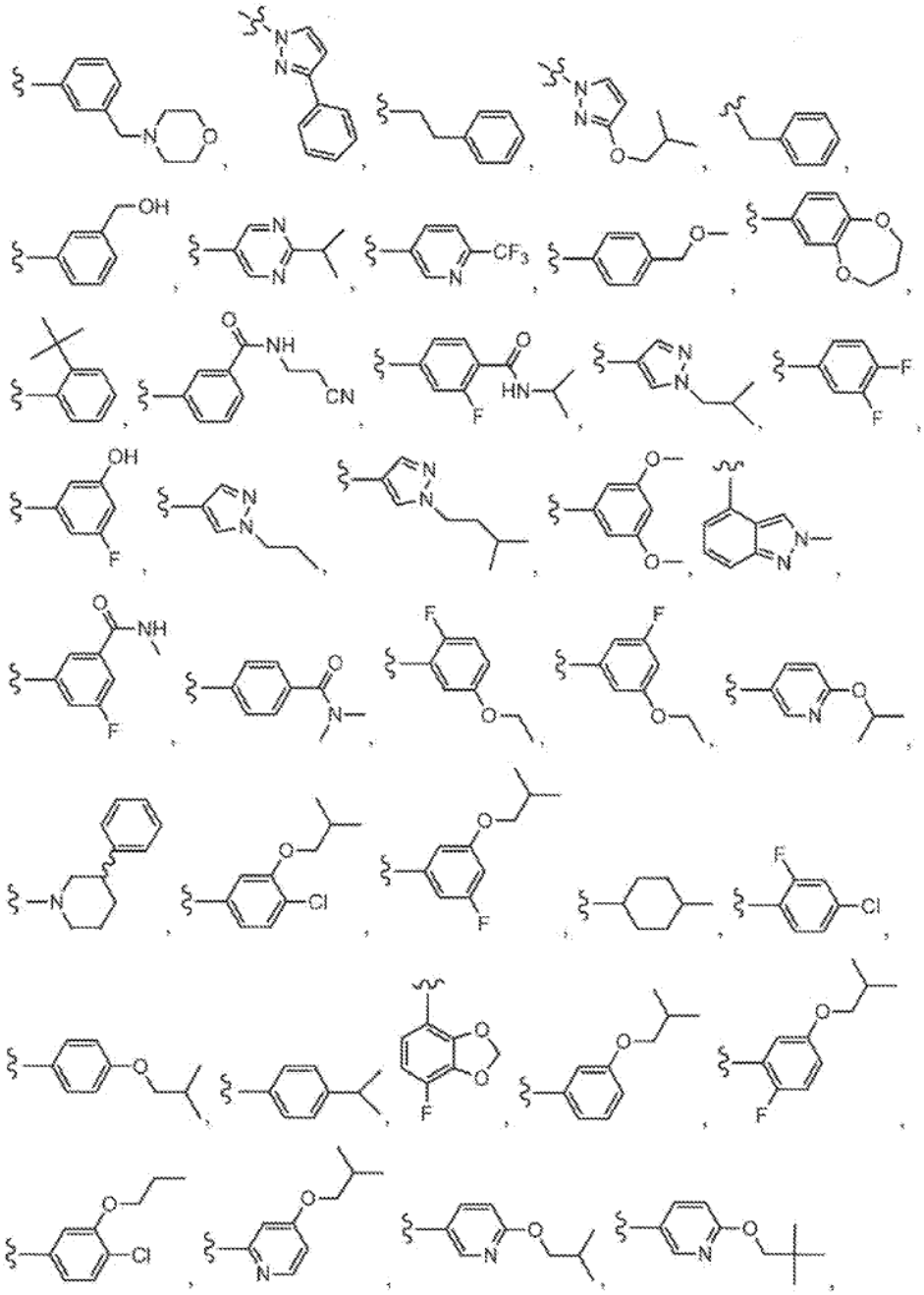
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

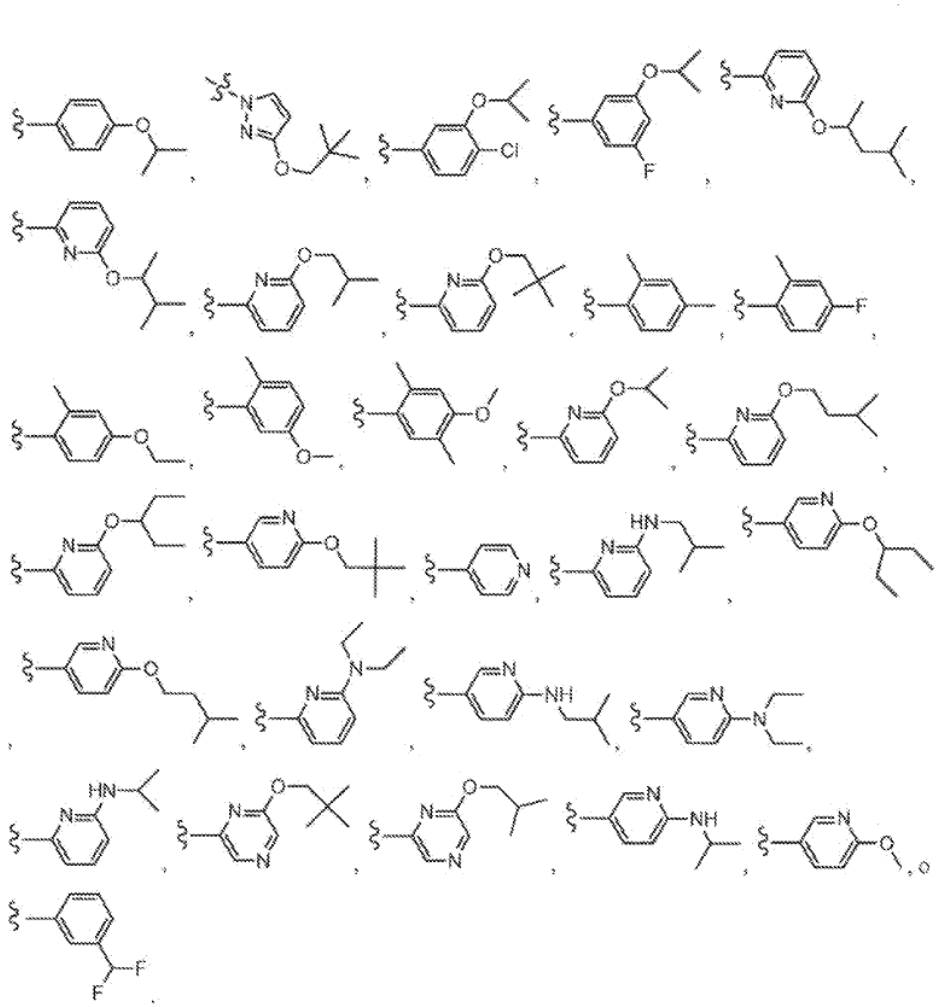
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,





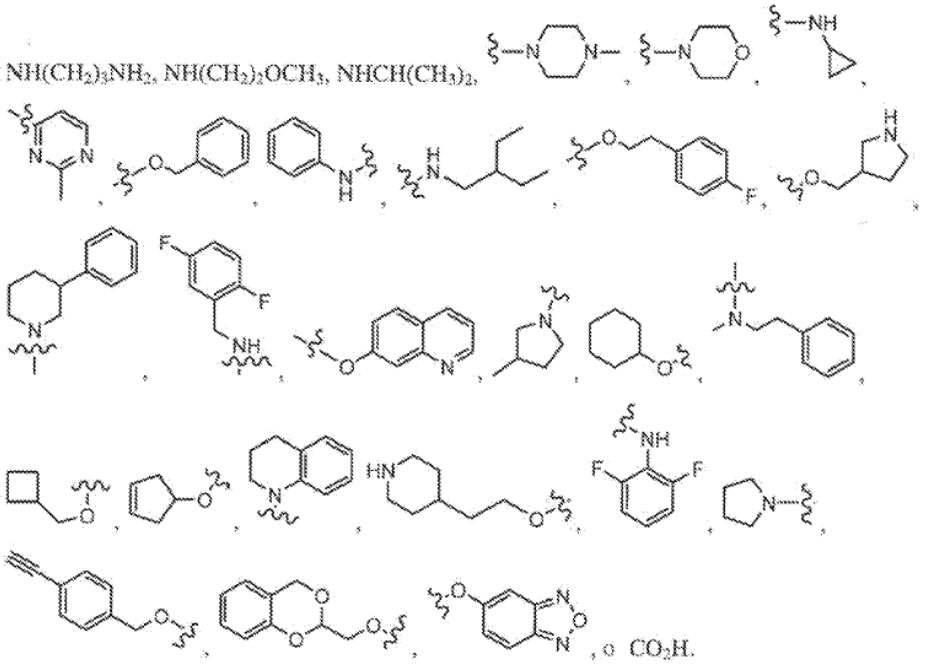




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

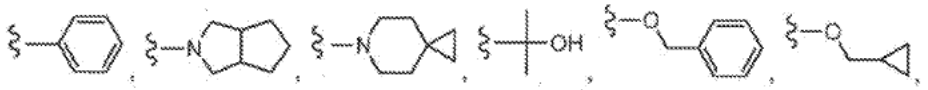
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3,

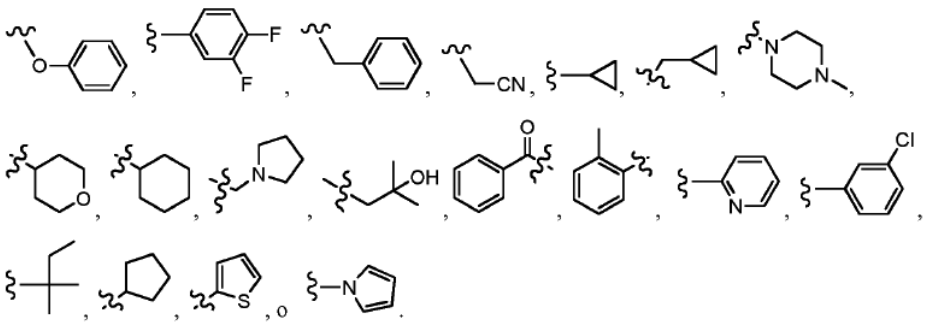
OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,



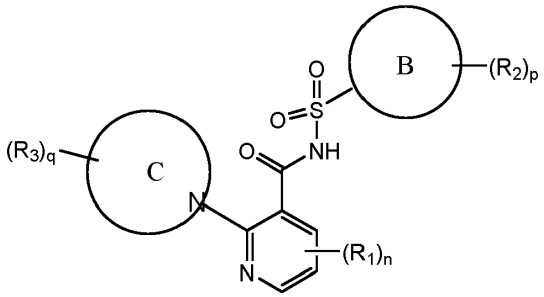


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

L'invenzione presenta un composto di formula Ib-iii:



Ib-iii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-

C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

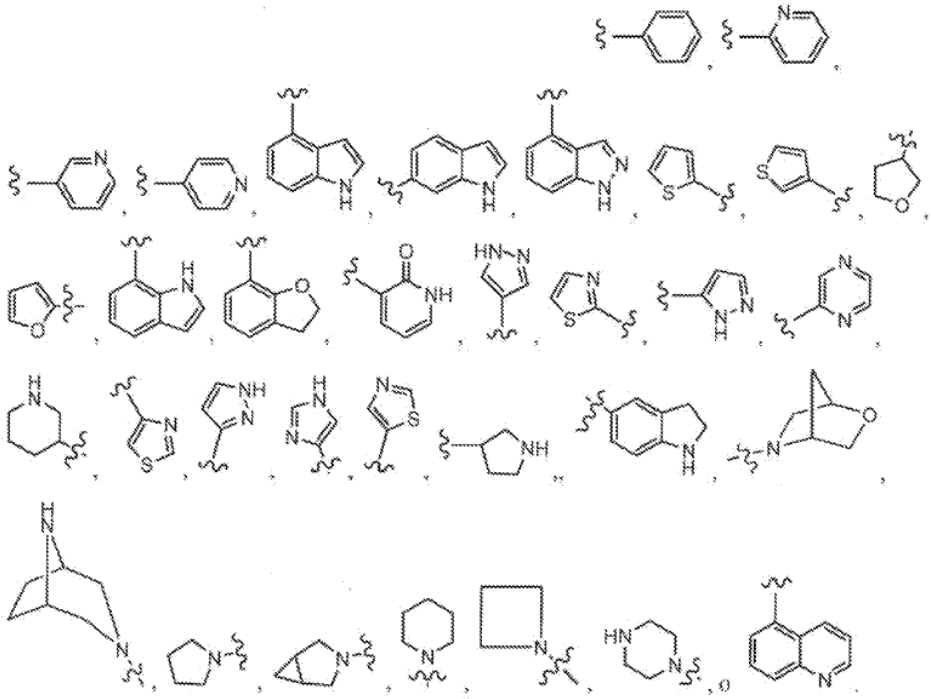
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-iii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

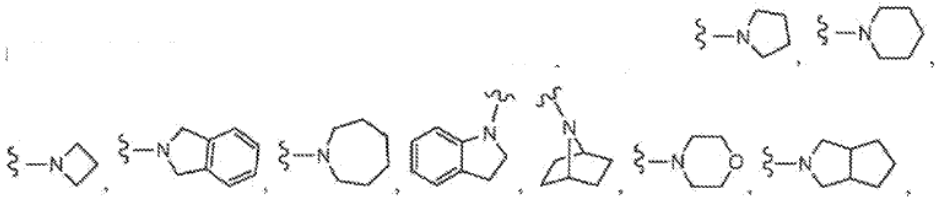
In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridina-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

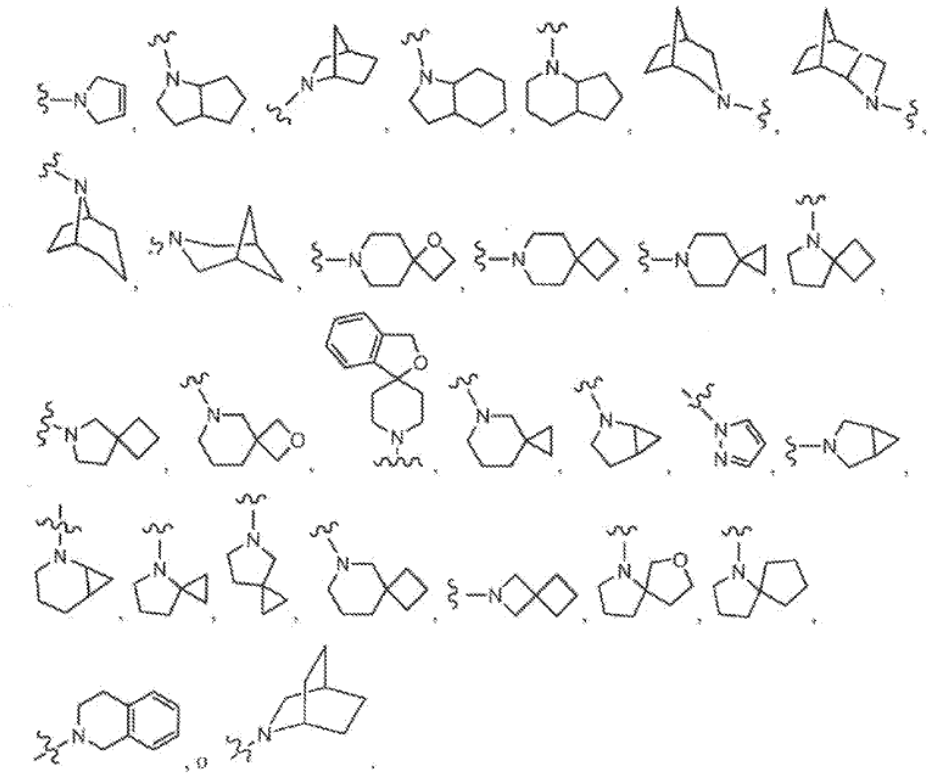
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

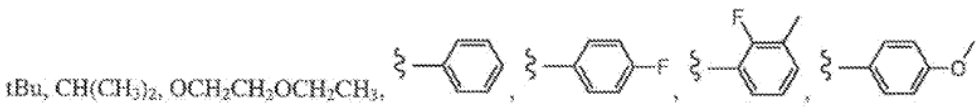
In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

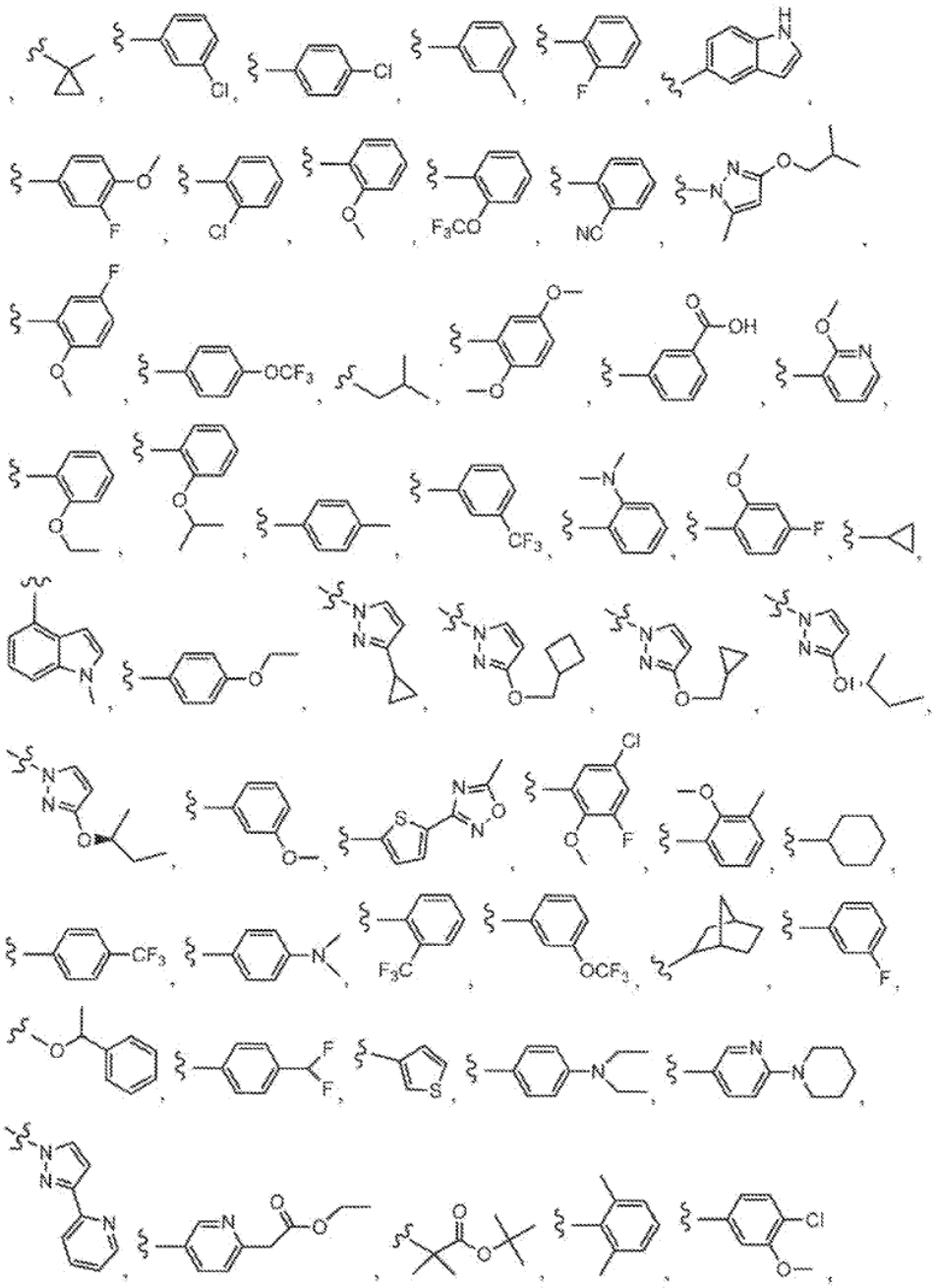


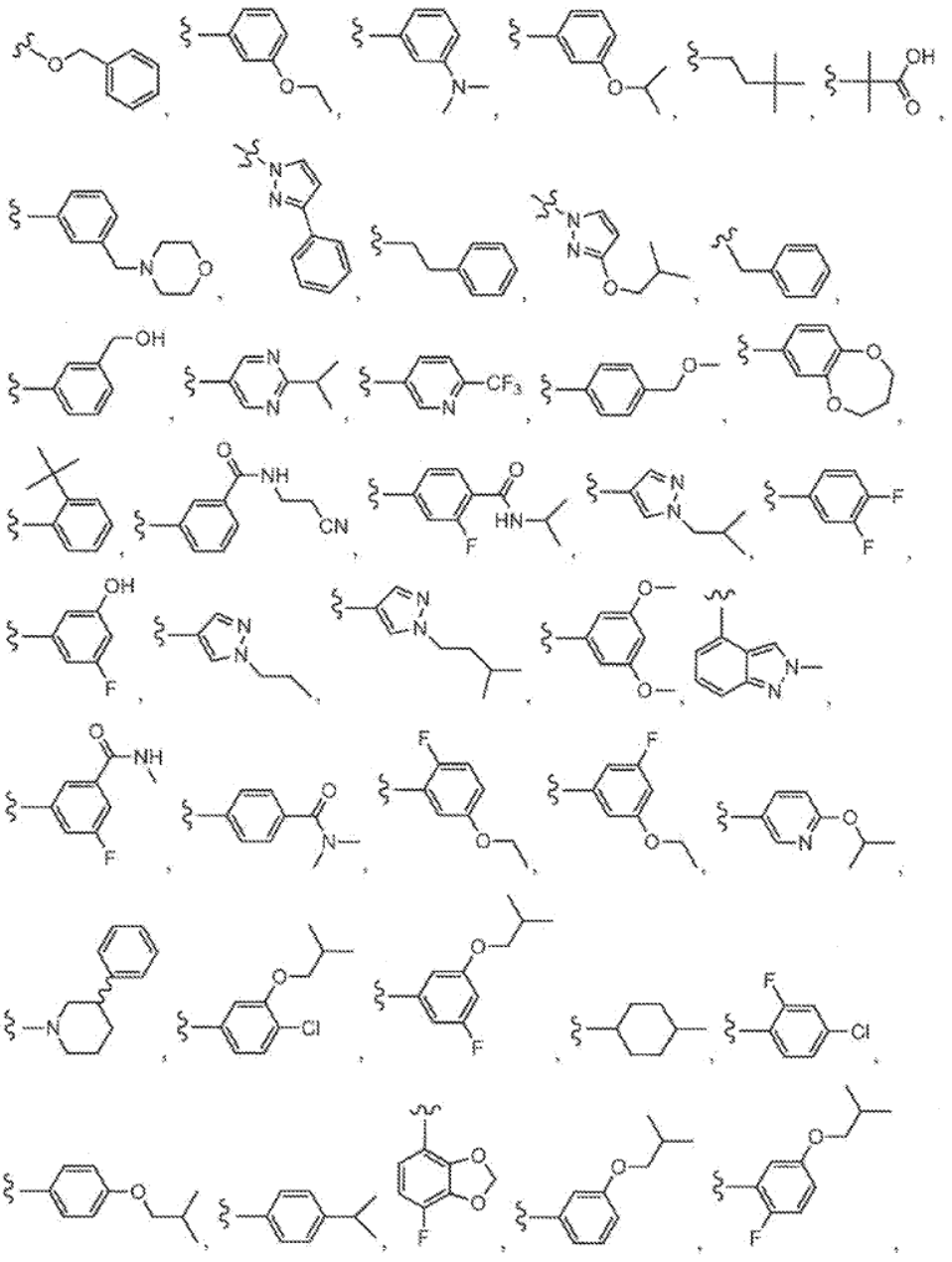


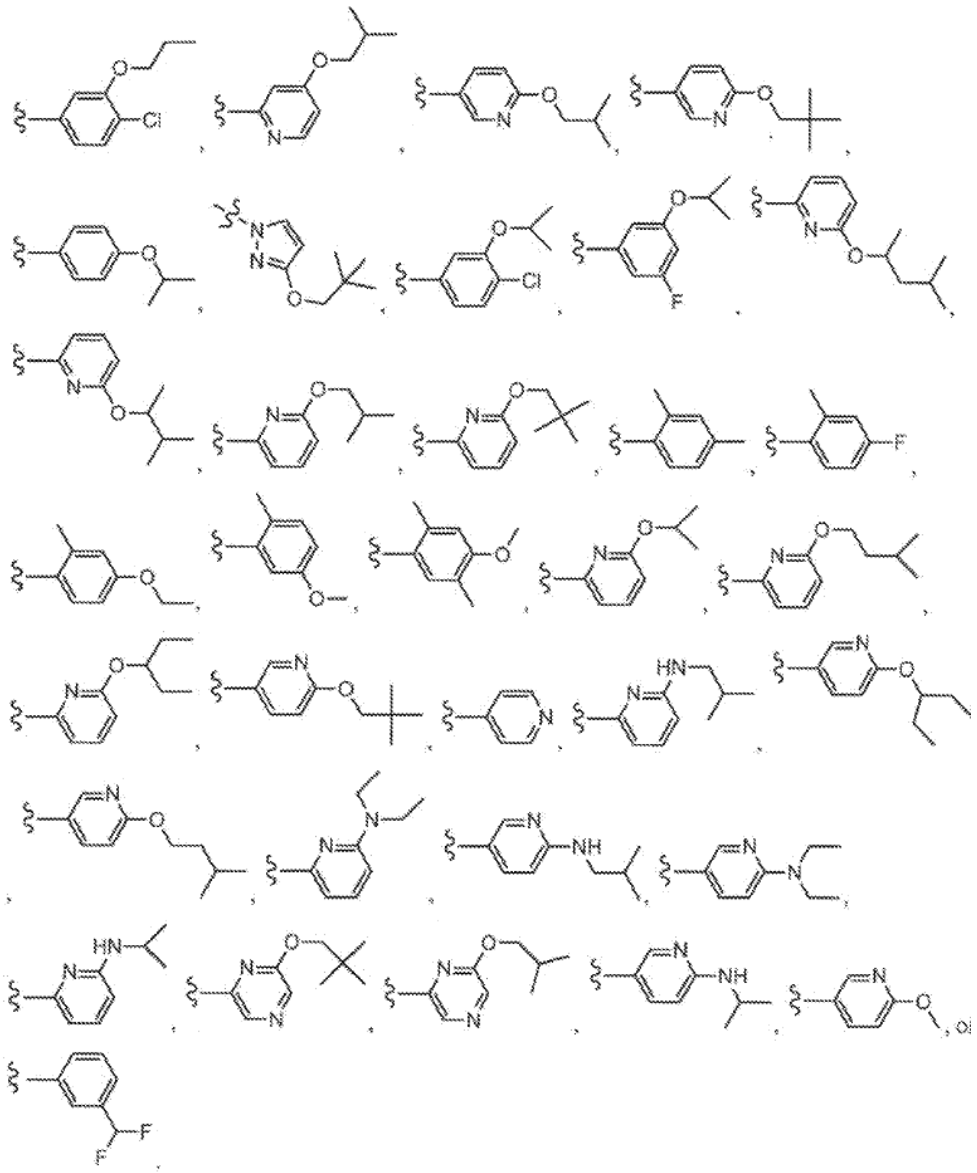
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3,





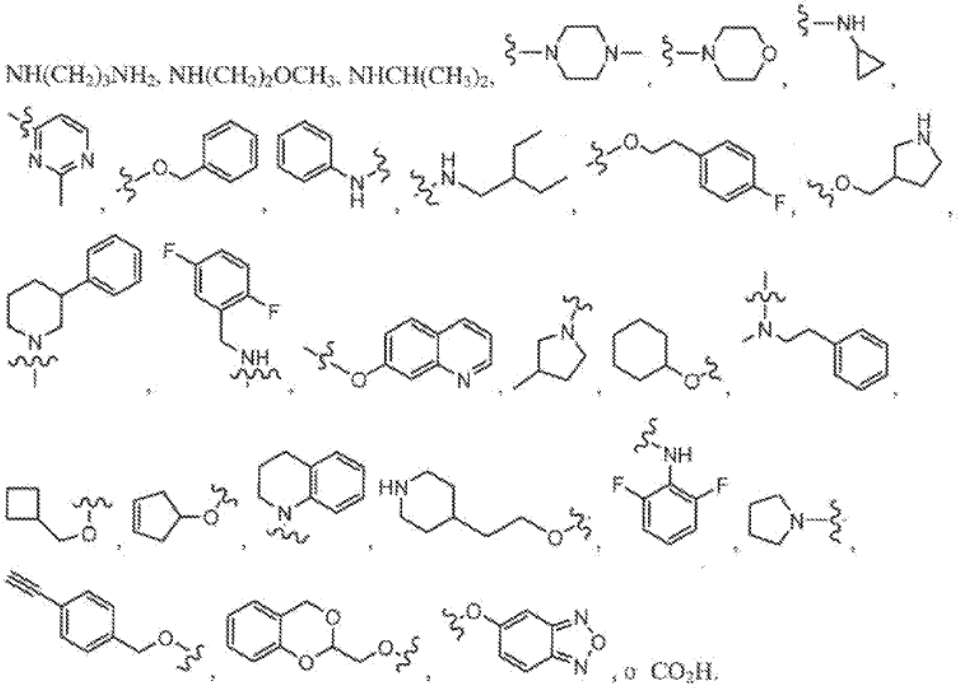




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

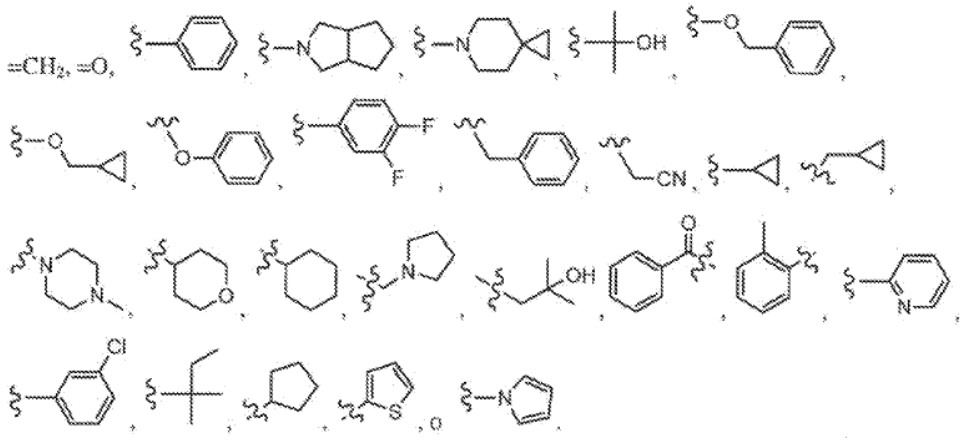
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di

Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

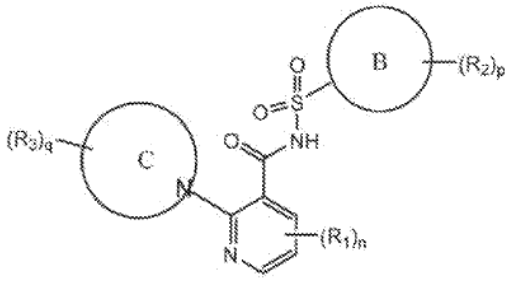


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-iii-1:



Ib-iii-1

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è alogeno; CN; F5S; SiR3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-

C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF3; CHF2; OR; CCH; CO2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

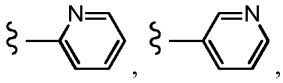
p è 0, 1, 2, o 3; e

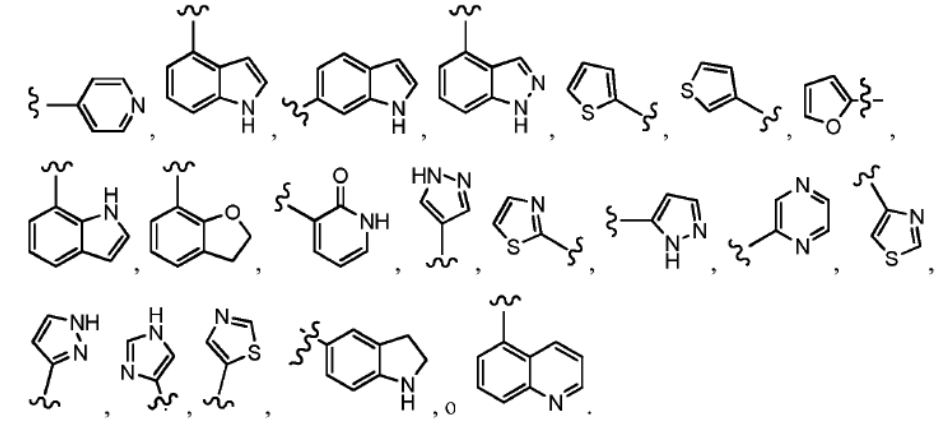
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-iii-1 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

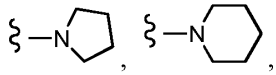
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

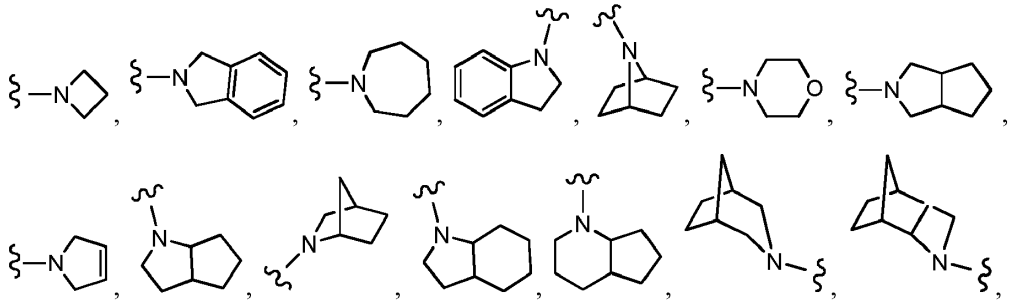


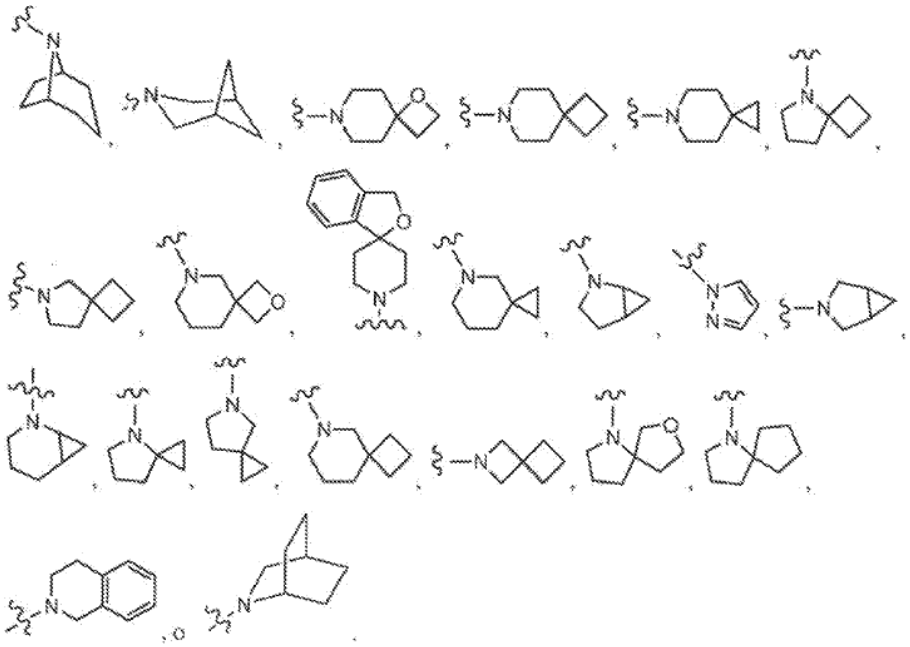


In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

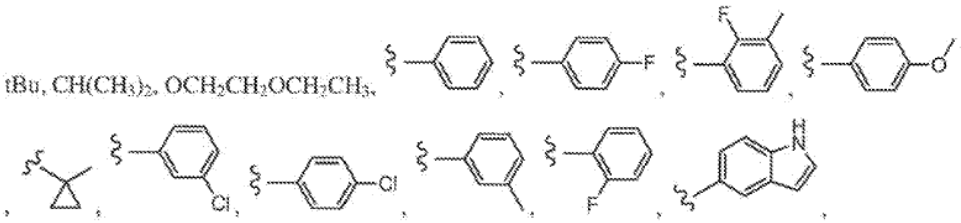


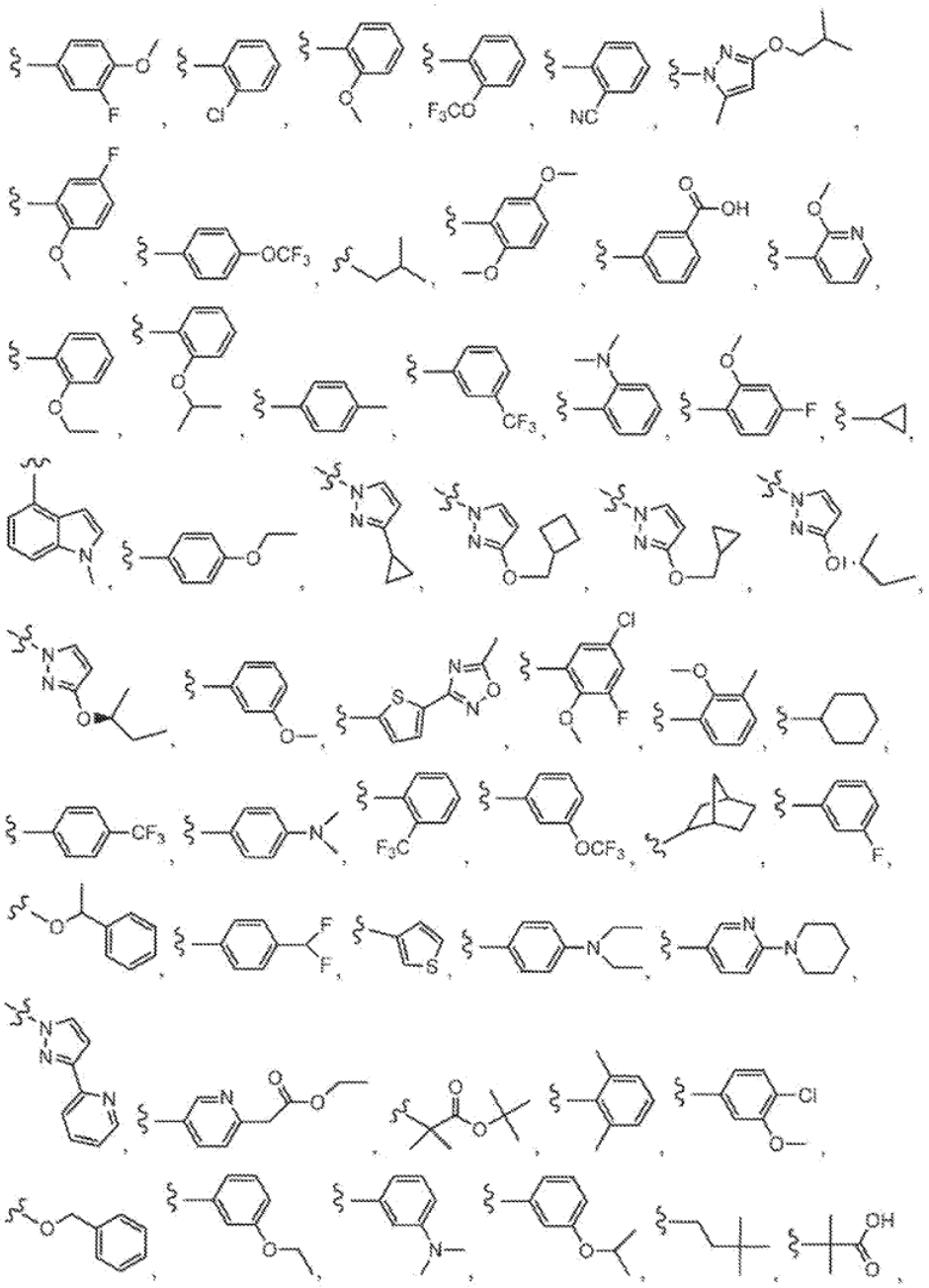


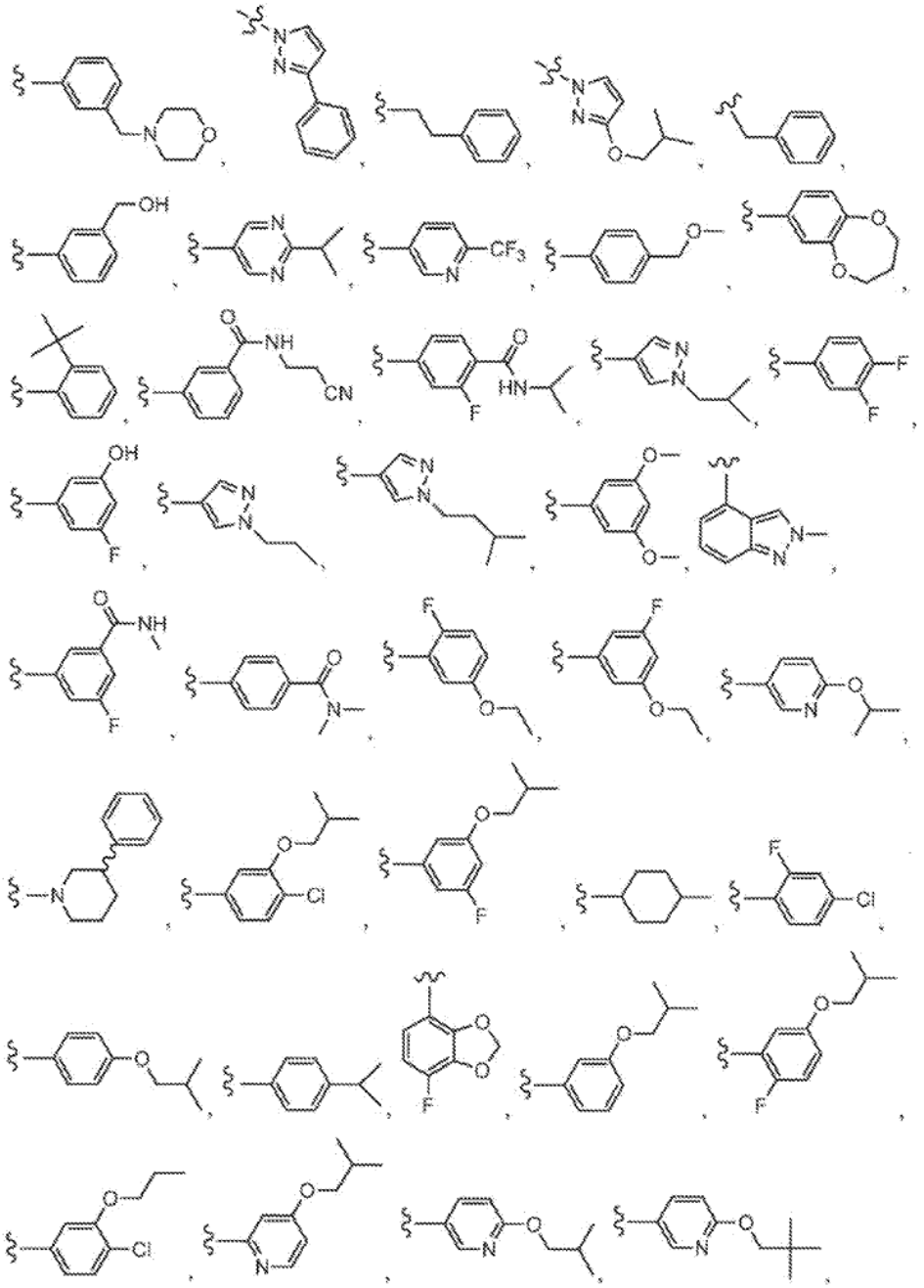


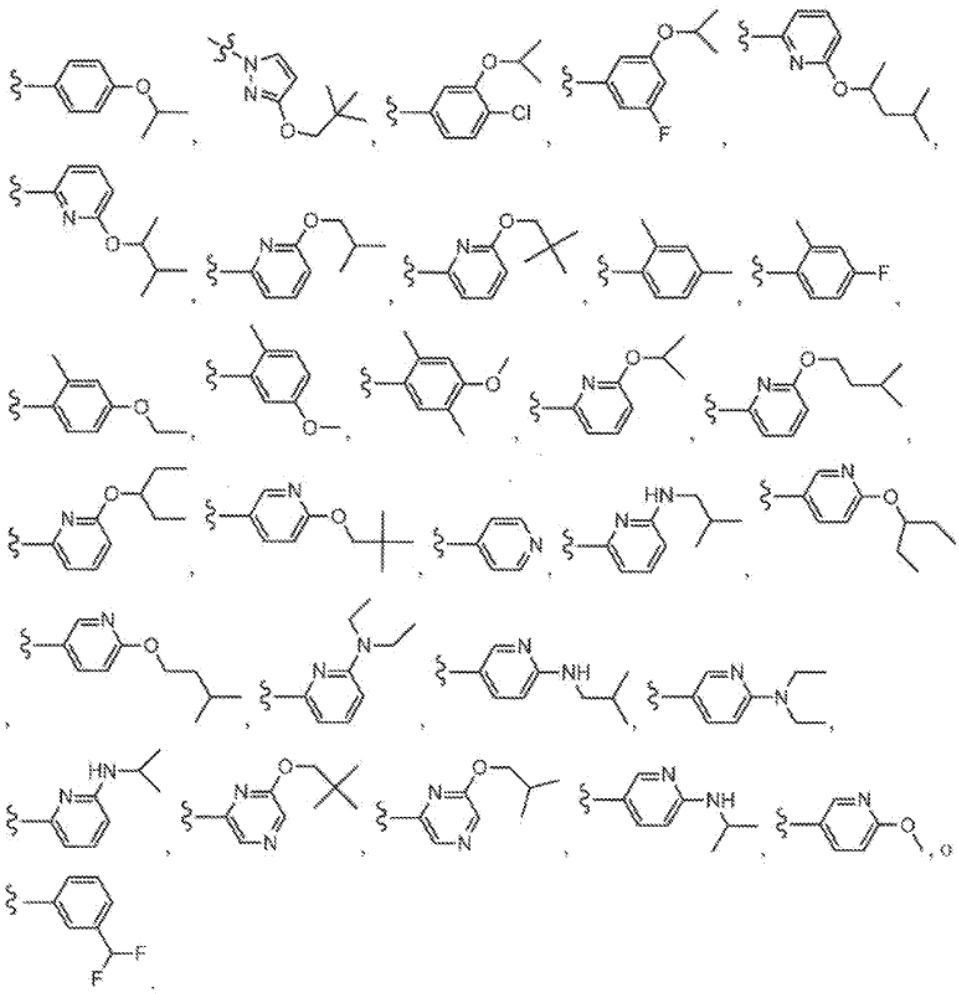
In alcune realizzazioni, R1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,





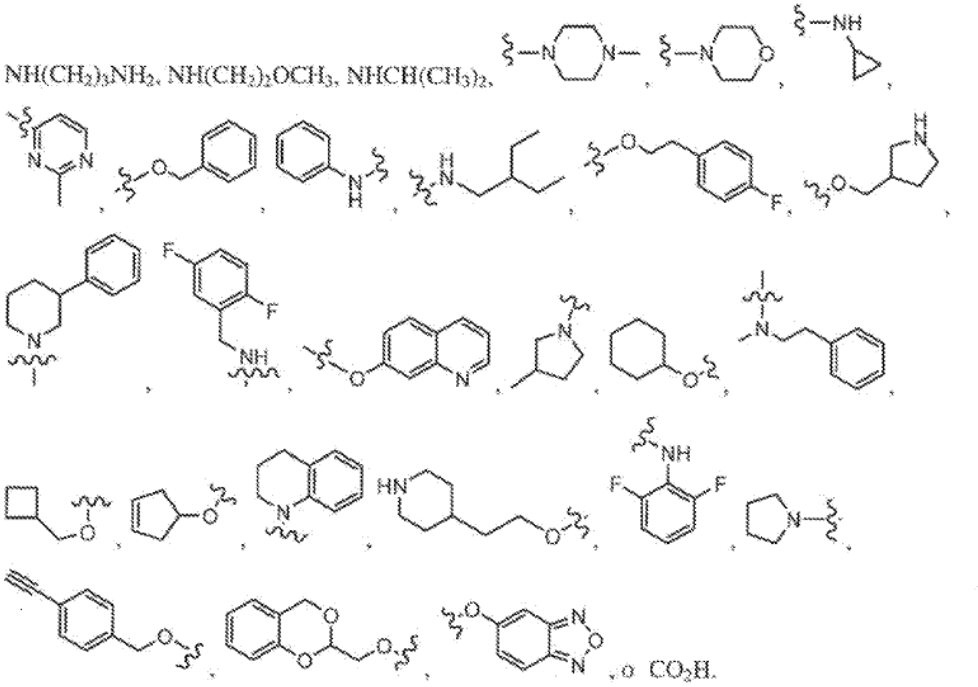




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

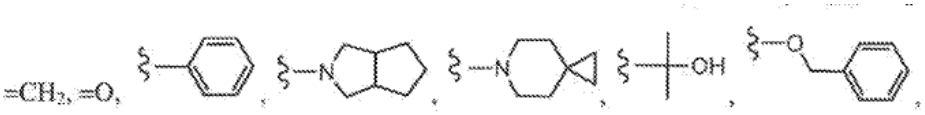
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3,

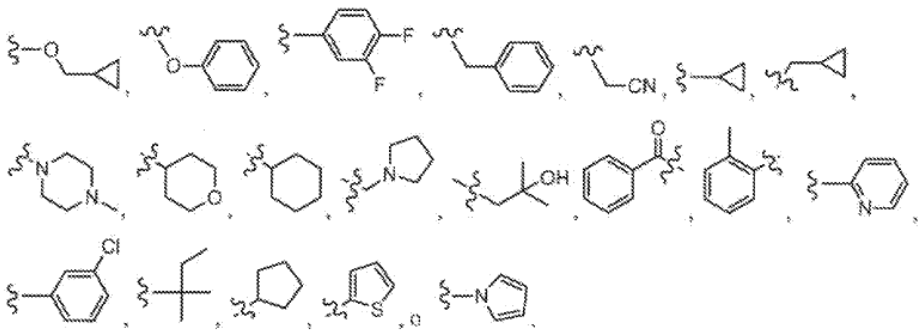
OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



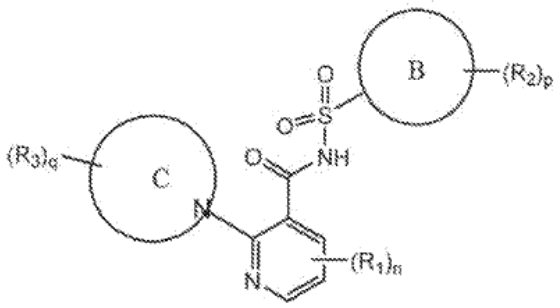


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-iii-2:



Ib-iii-2

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi

da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF3; CHF2; OR; CCH; CO2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

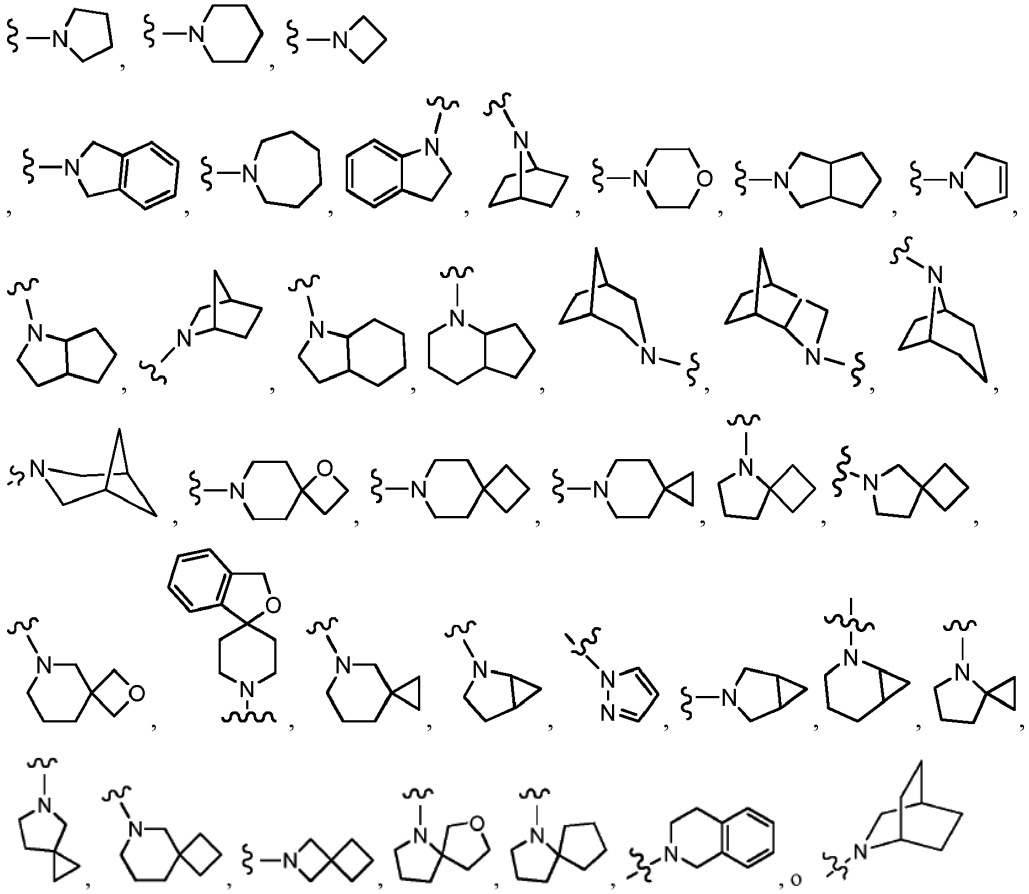
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-iii-2 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

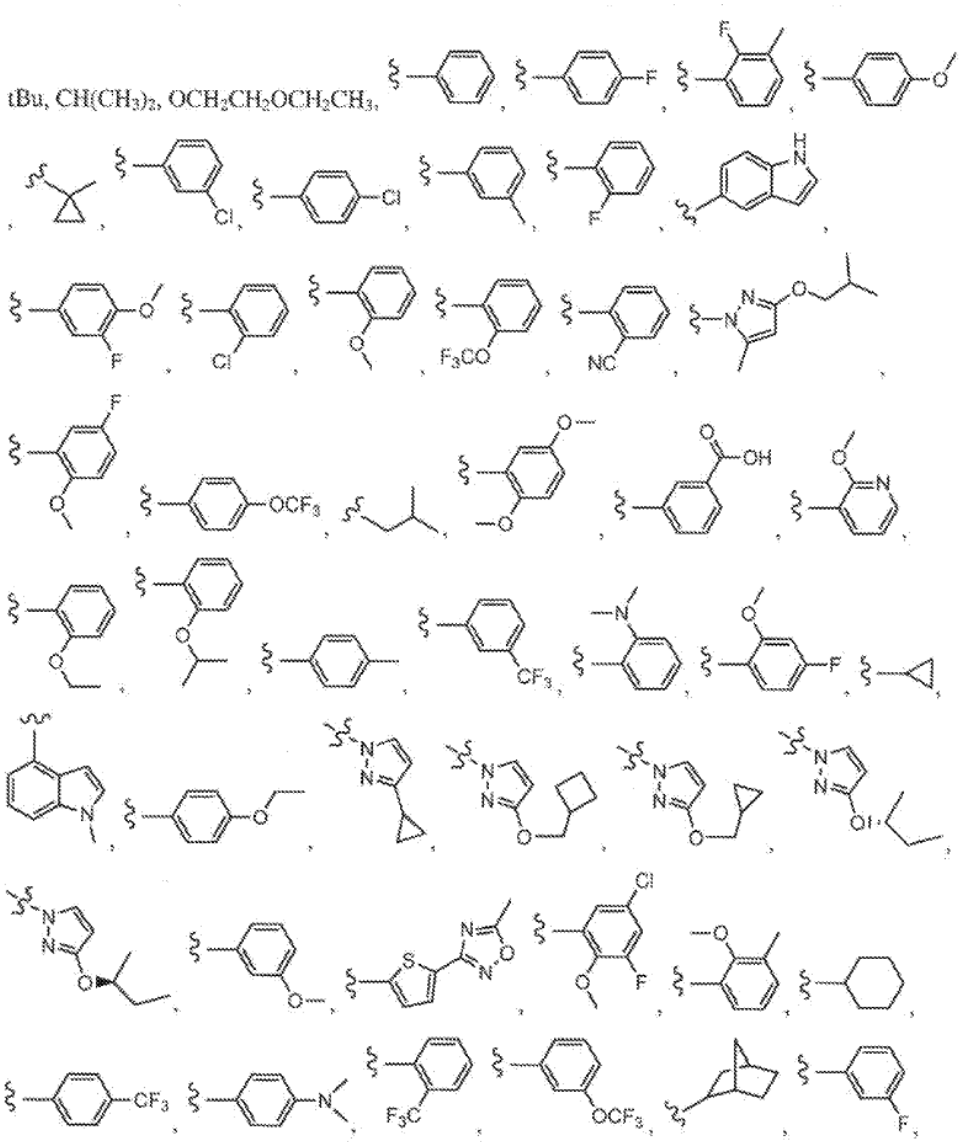
In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

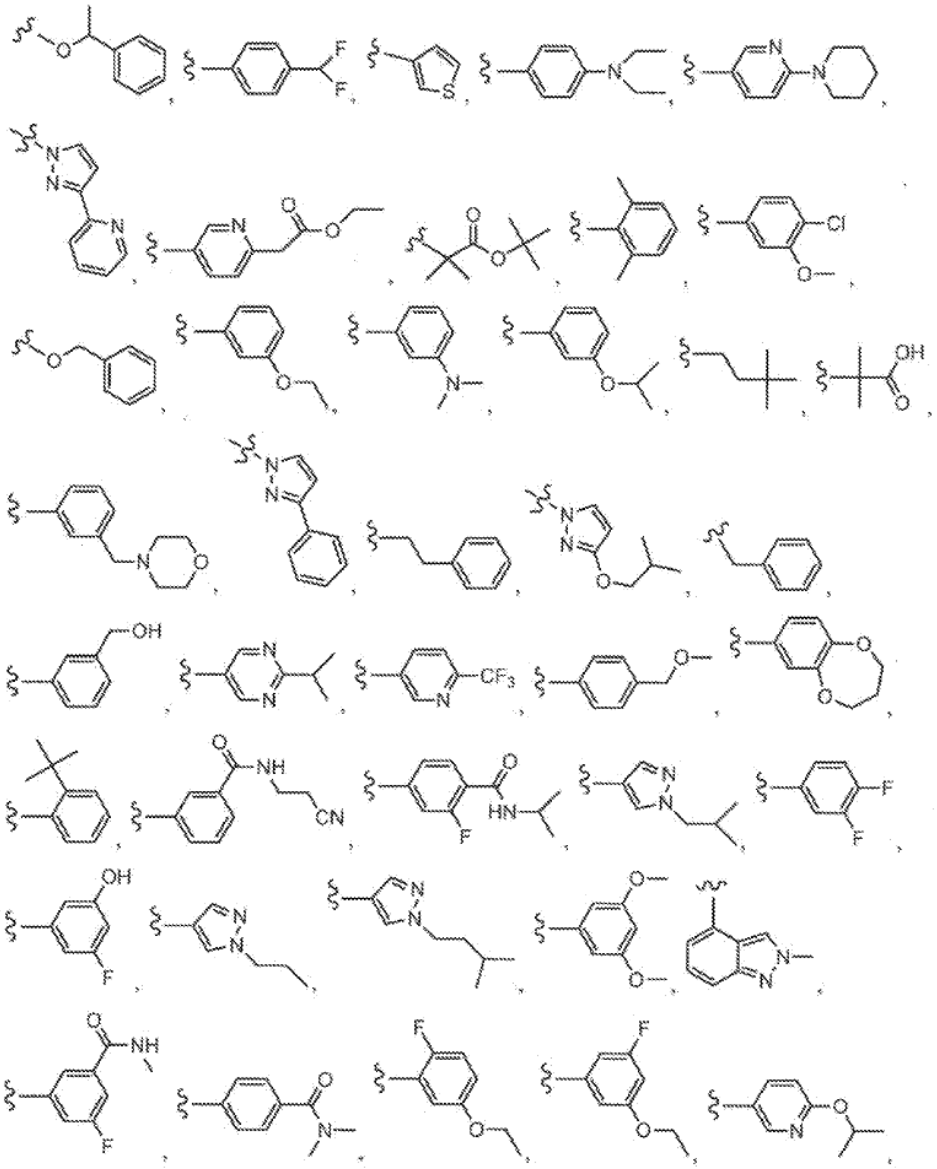
In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

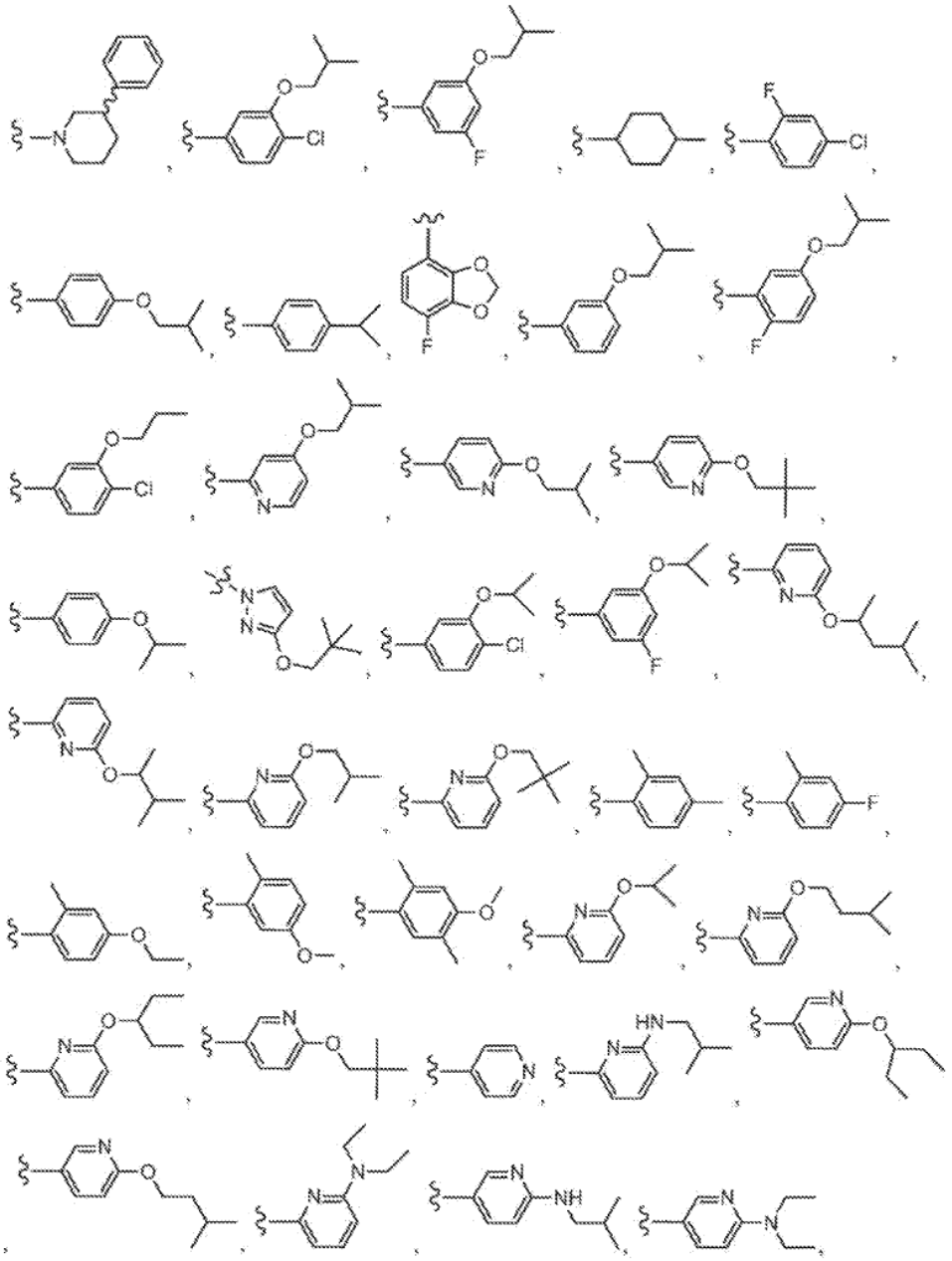


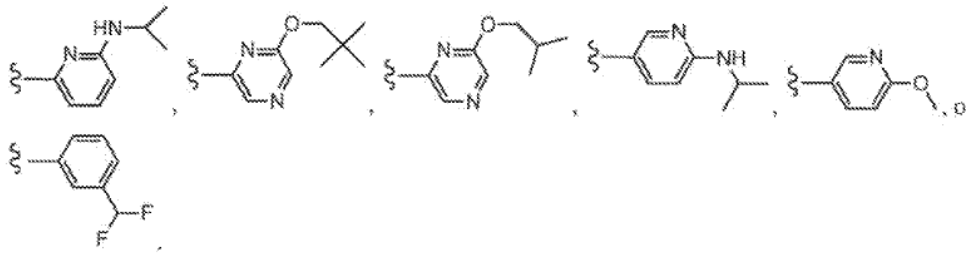
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3,


tBu, CH(CH3)2, OCH2CH2OCH2CH3,

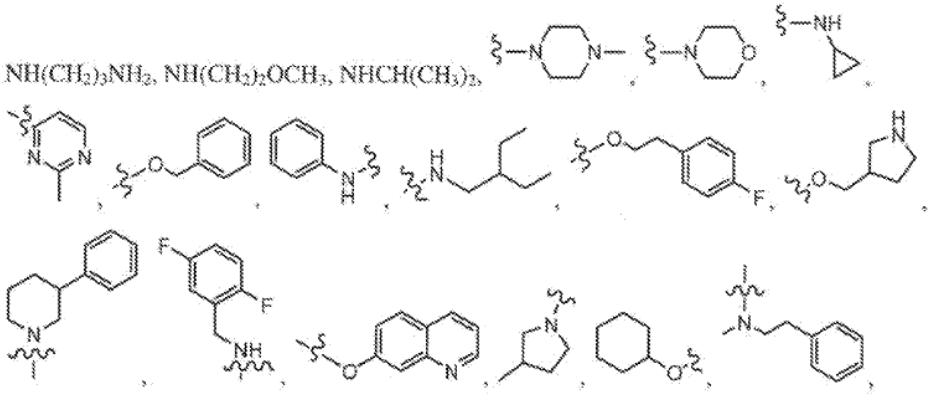


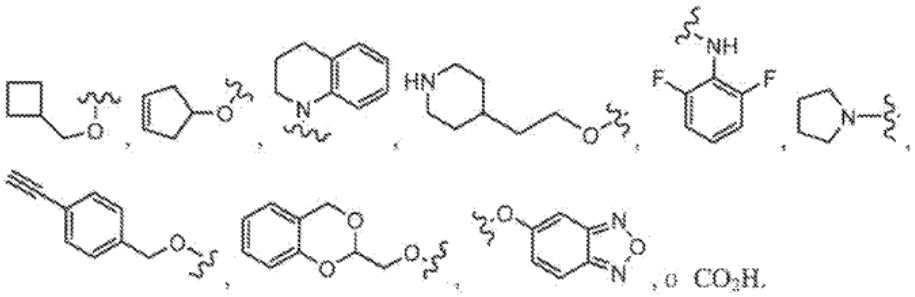




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

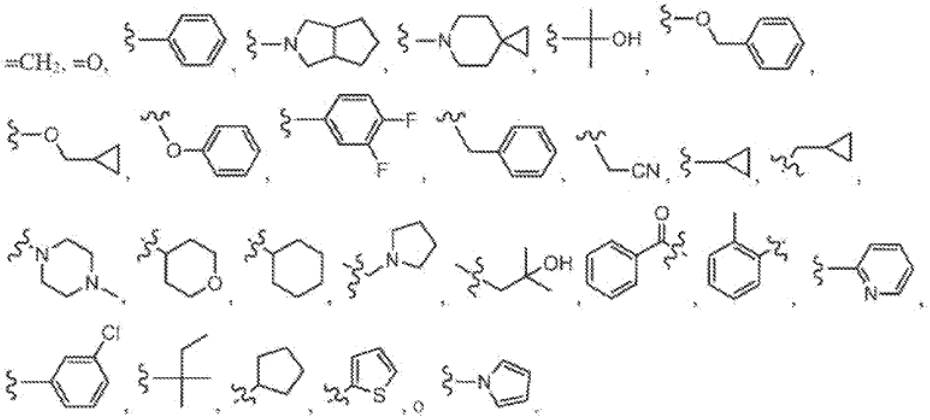
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

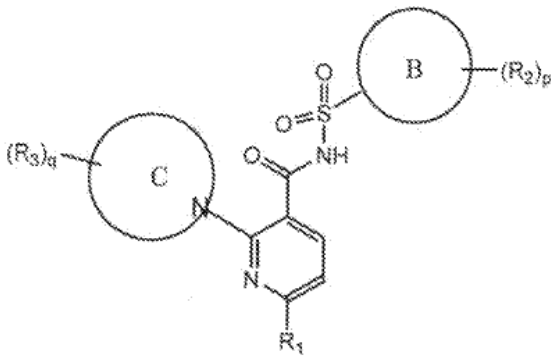


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-iv:



Ib-iv

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui

qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

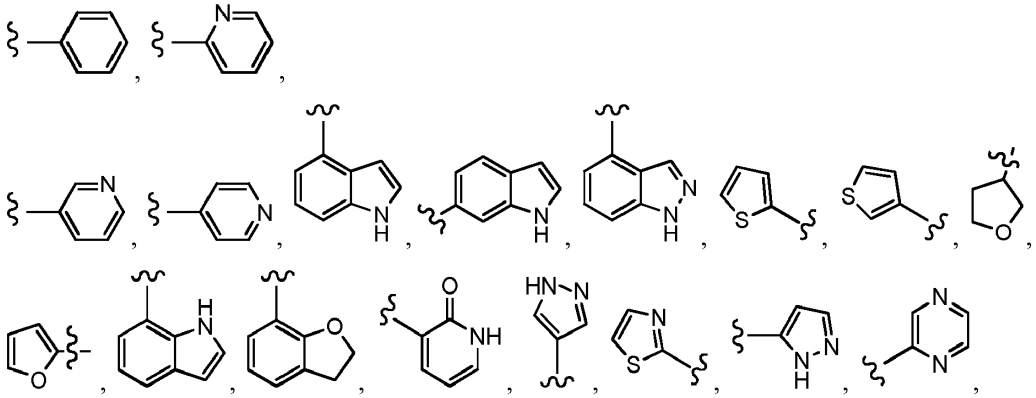
p è 0, 1, 2, o 3; e

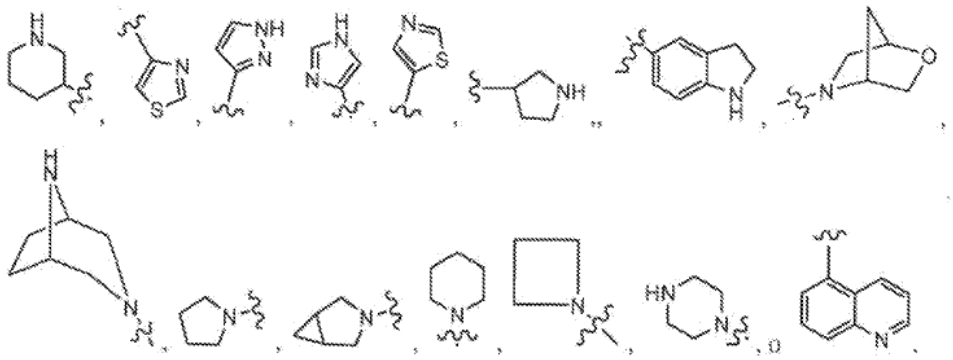
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-iv possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

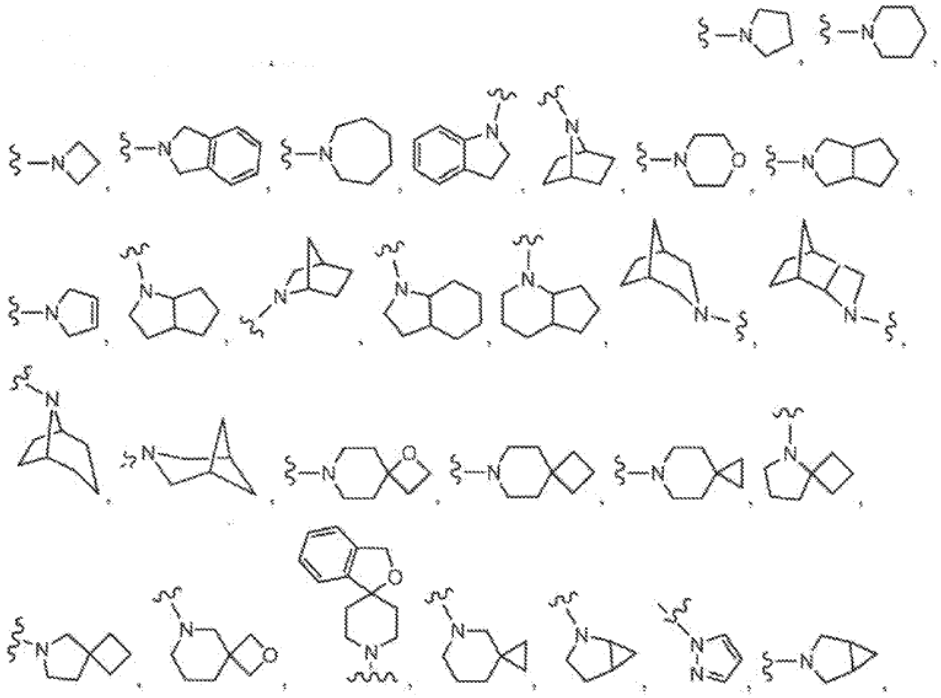
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

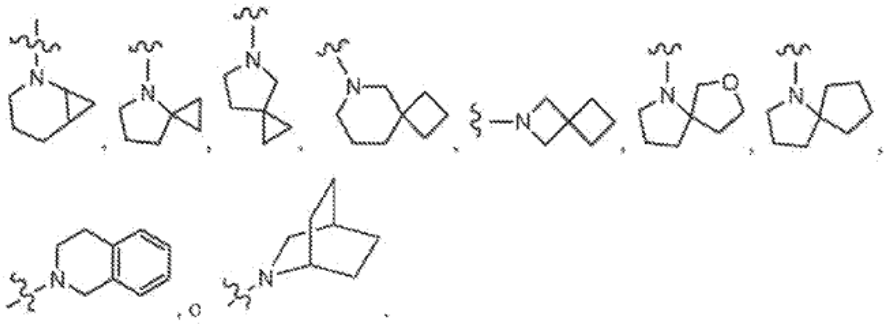




In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

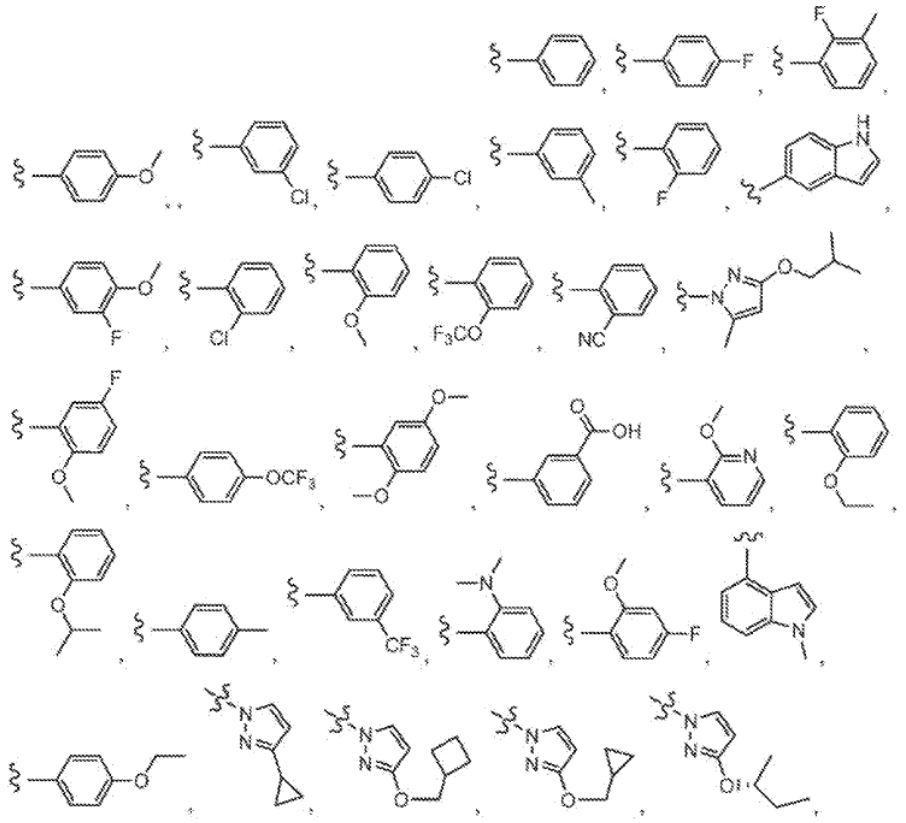
In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

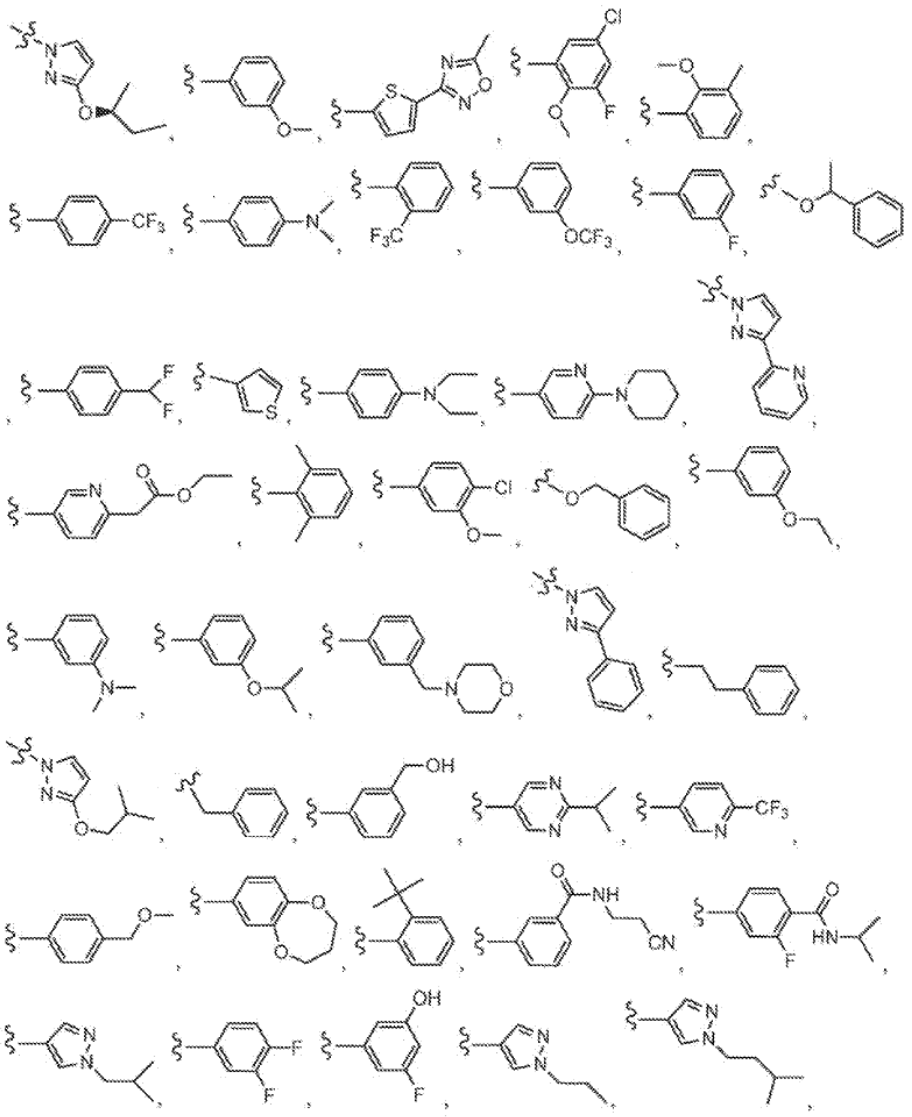


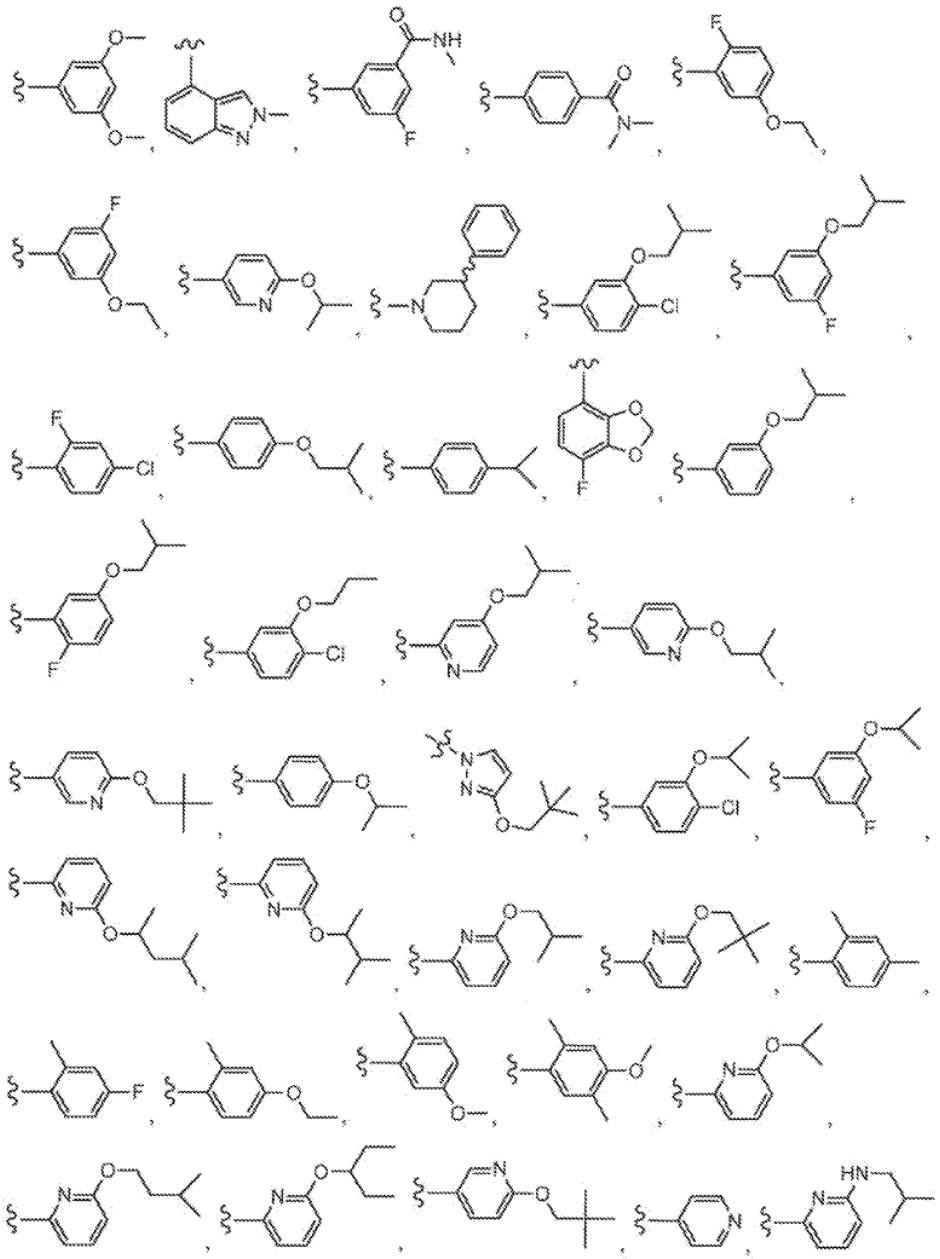


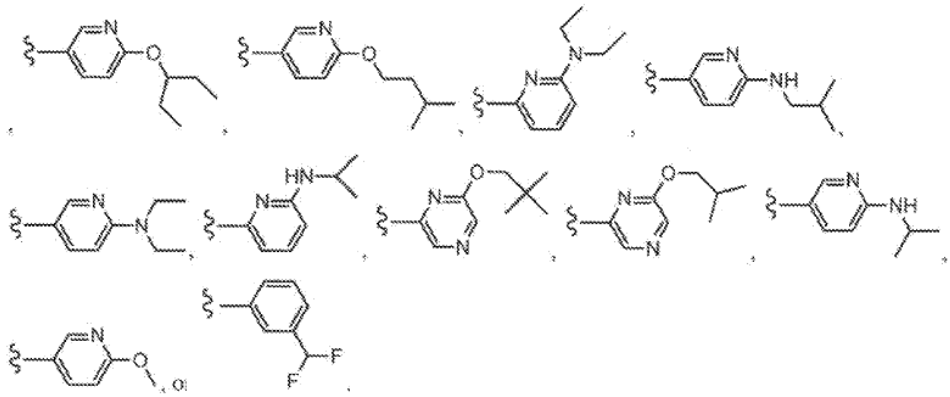
In alcune realizzazioni, R_1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è



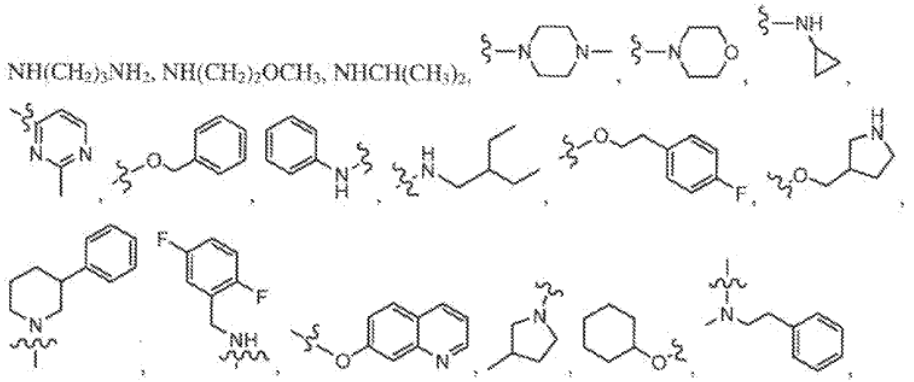


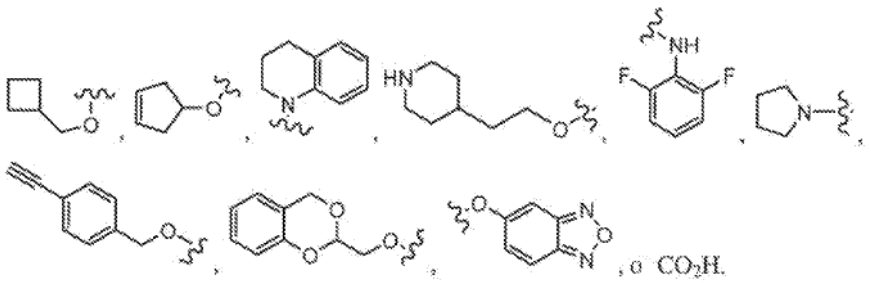




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

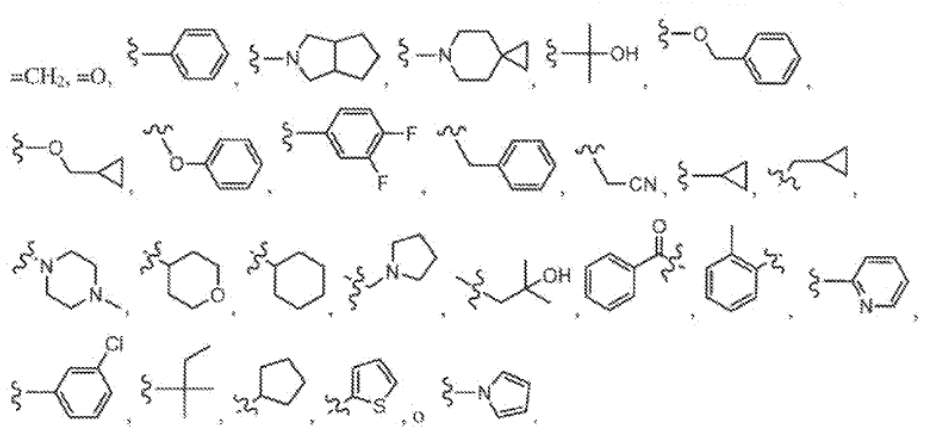
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH7CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

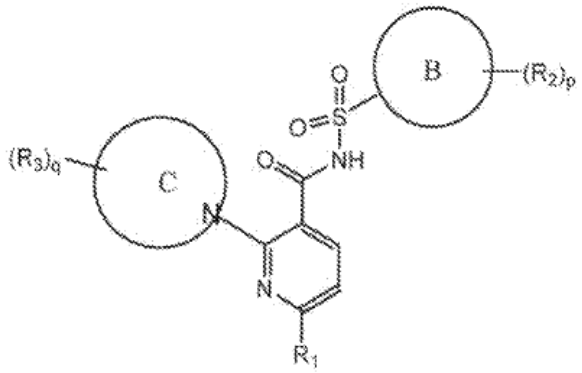
In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-iv-1:



Ib-iv-1

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui

qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

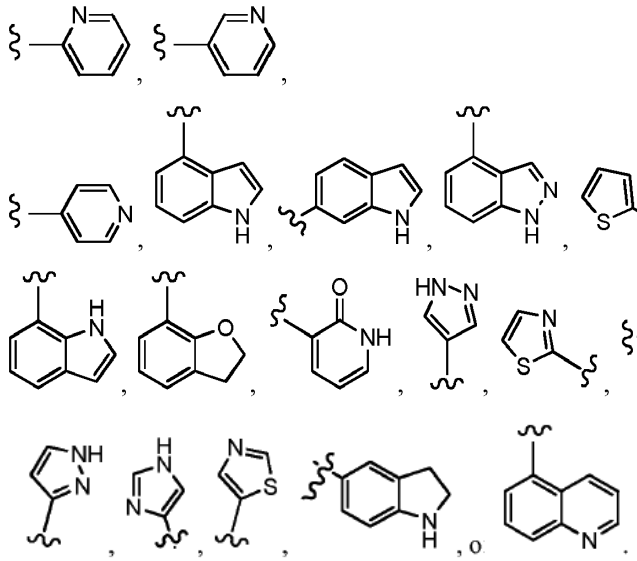
R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

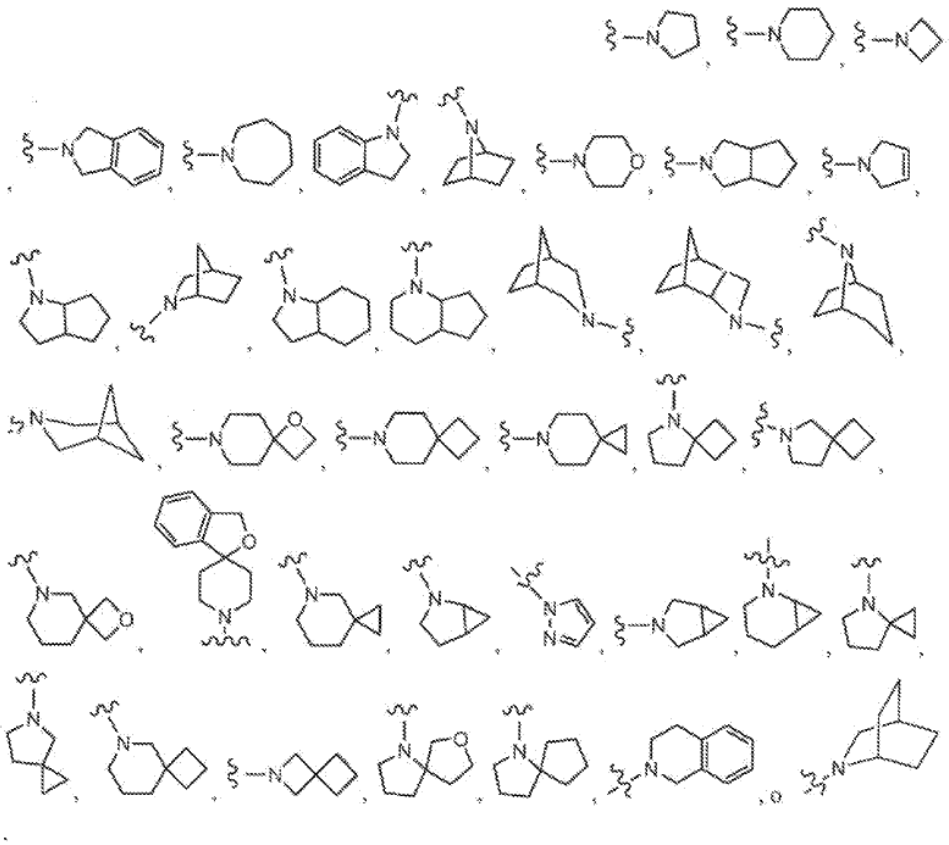
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



È anche descritto che il composto di formula Ib-iv-1 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

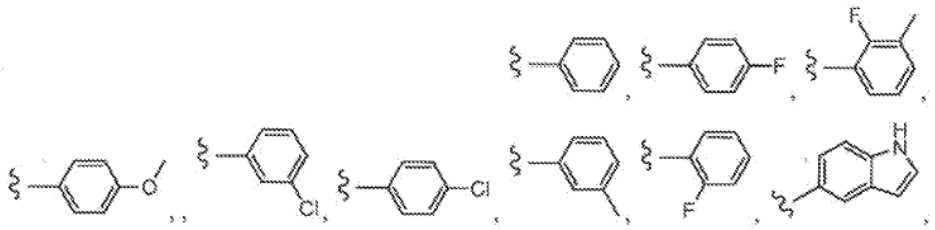
In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

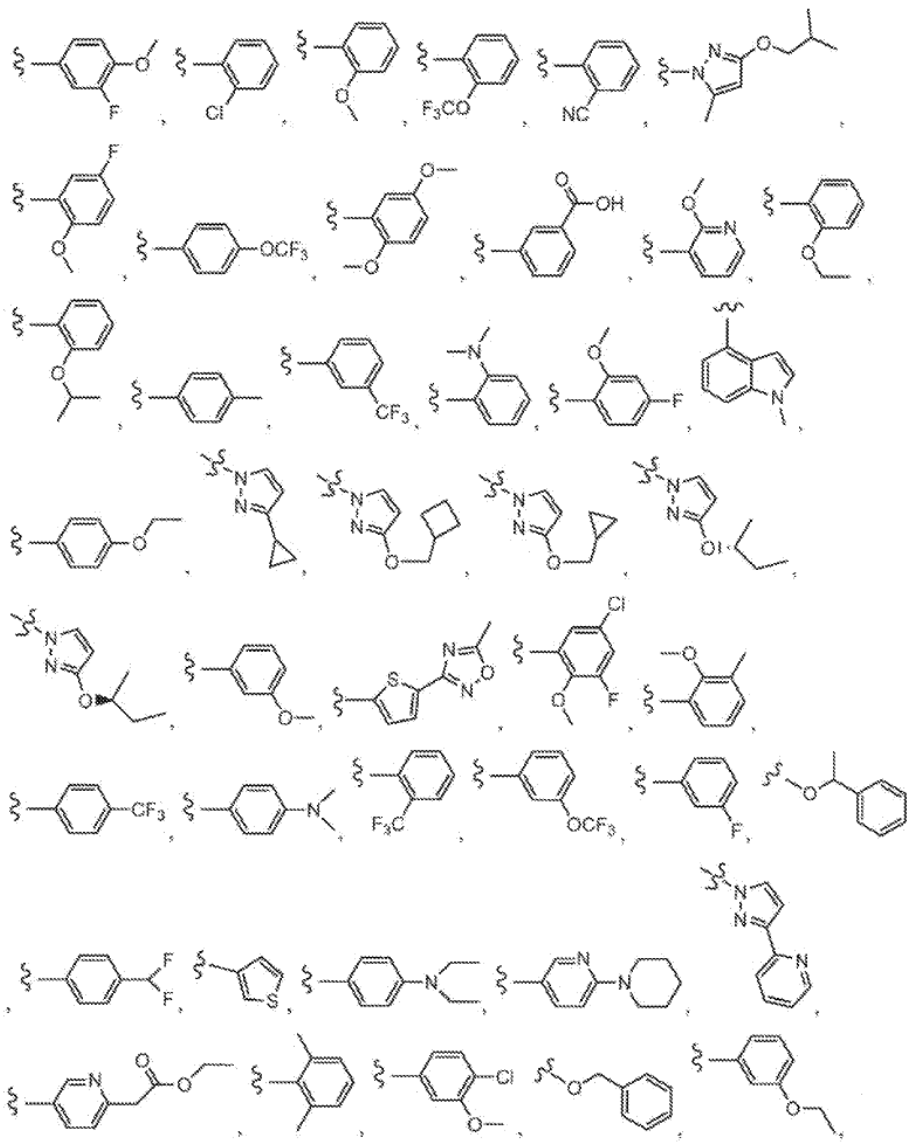
In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

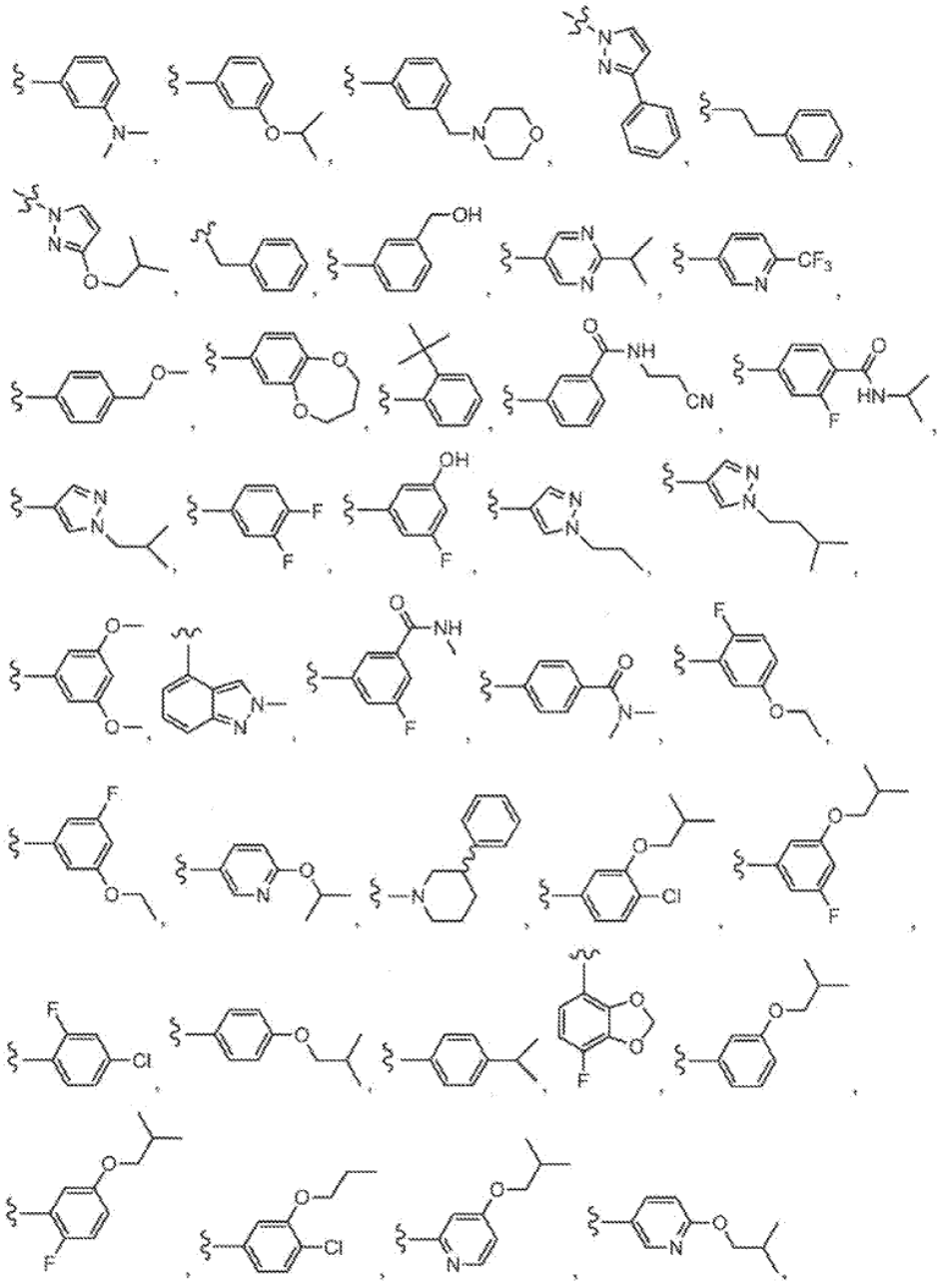


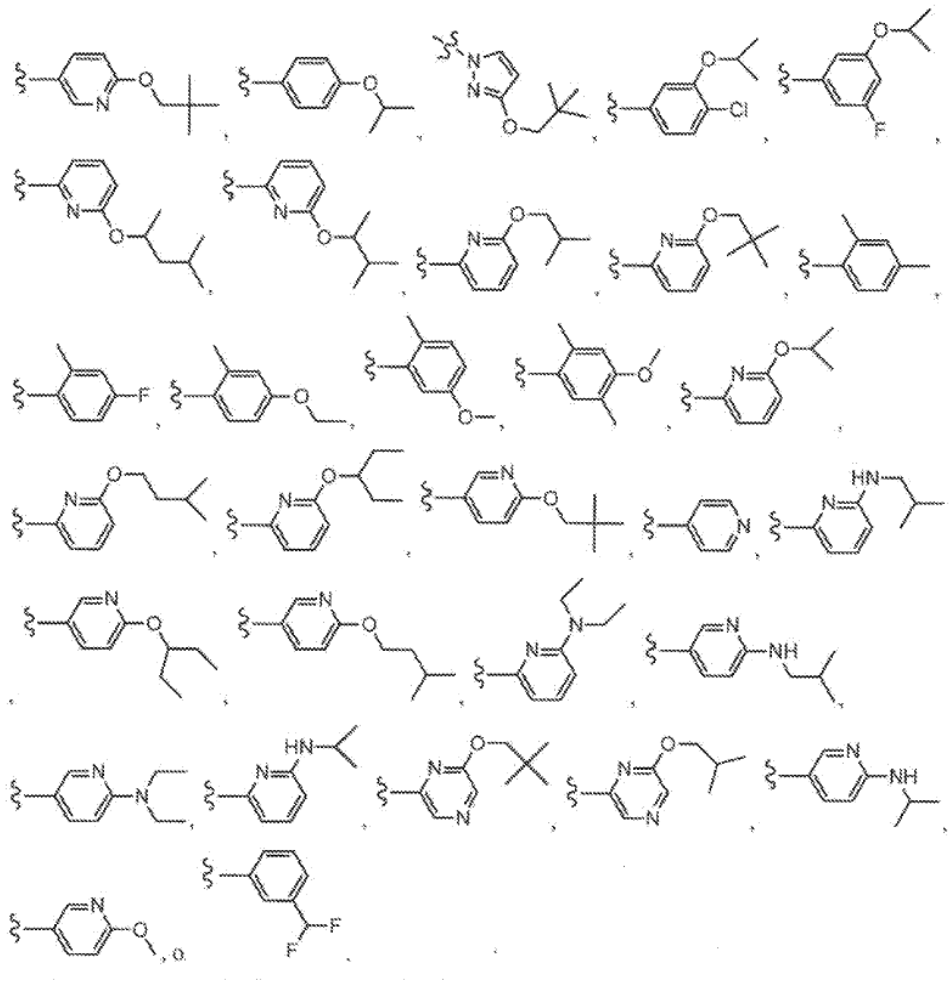
In alcune realizzazioni, R_1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è



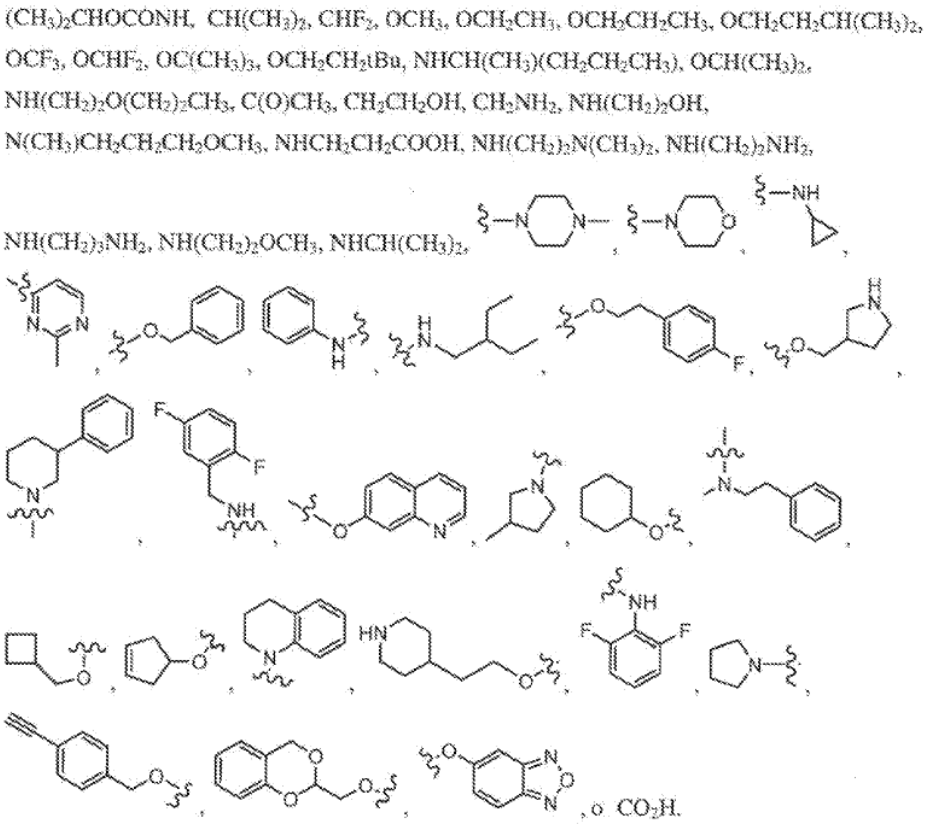






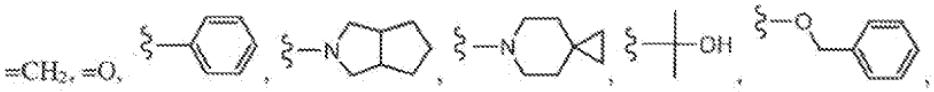
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

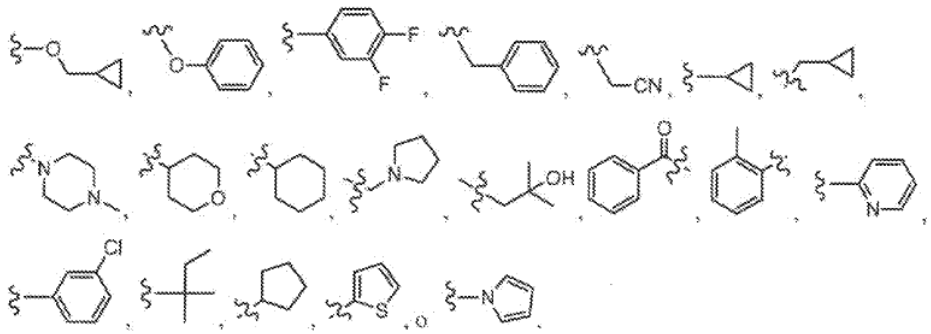
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3 ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

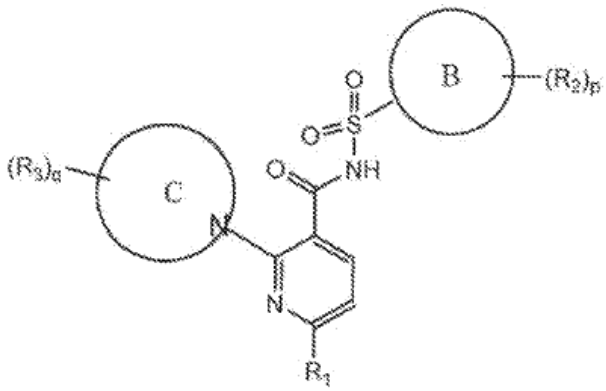




In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-iv-2:



Ib-iv-2

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-

C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

p è 0, 1, 2, o 3; e

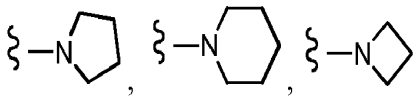
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

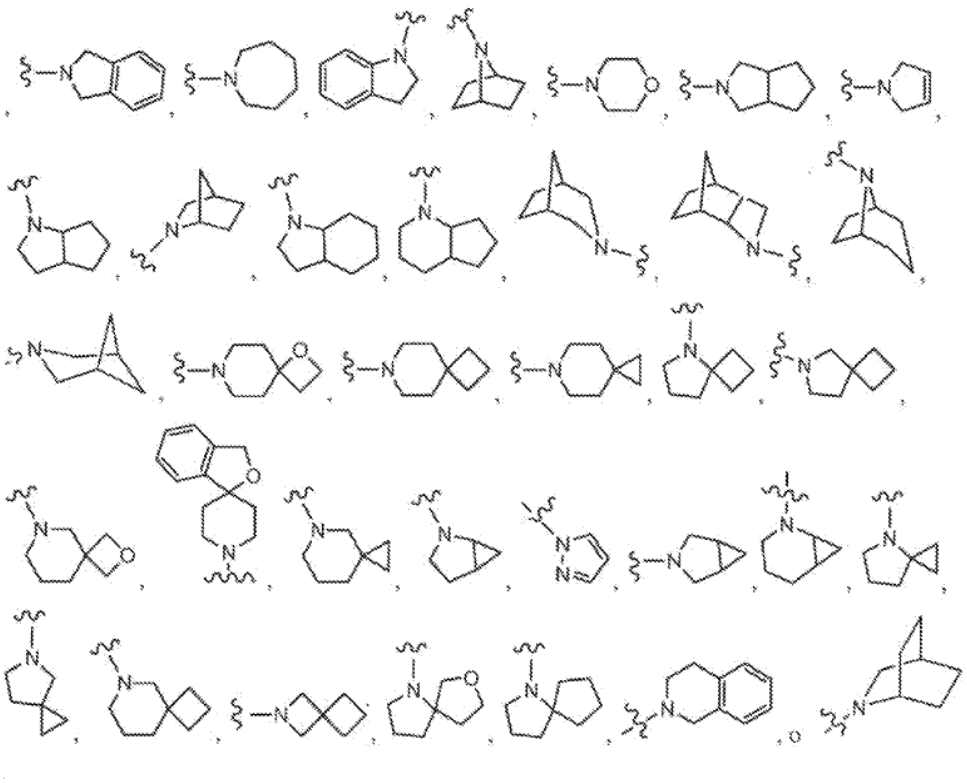
È anche descritto che il composto di formula Ib-iv-2 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

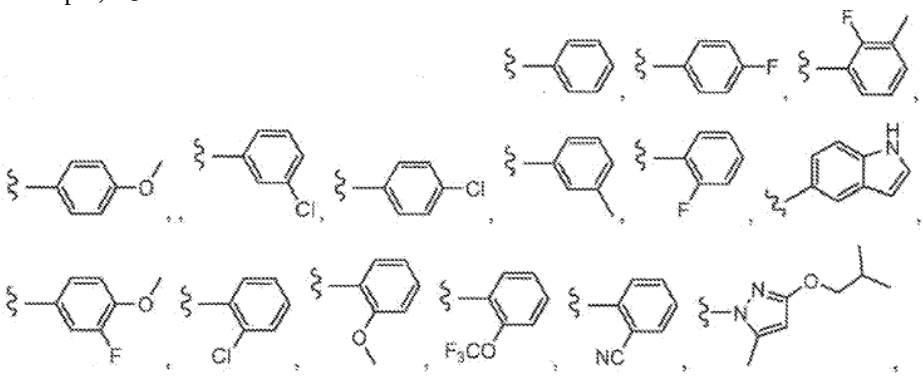
In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

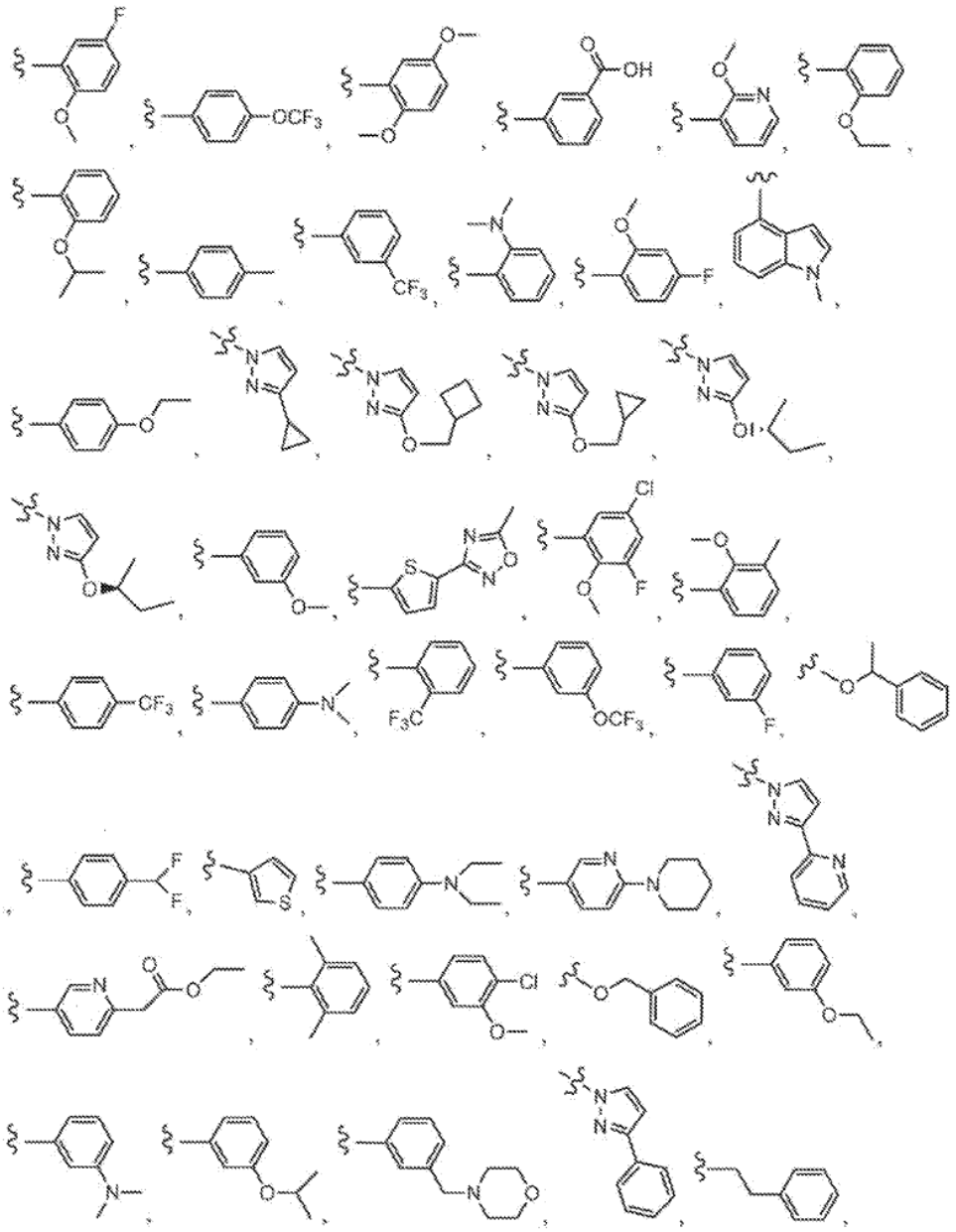


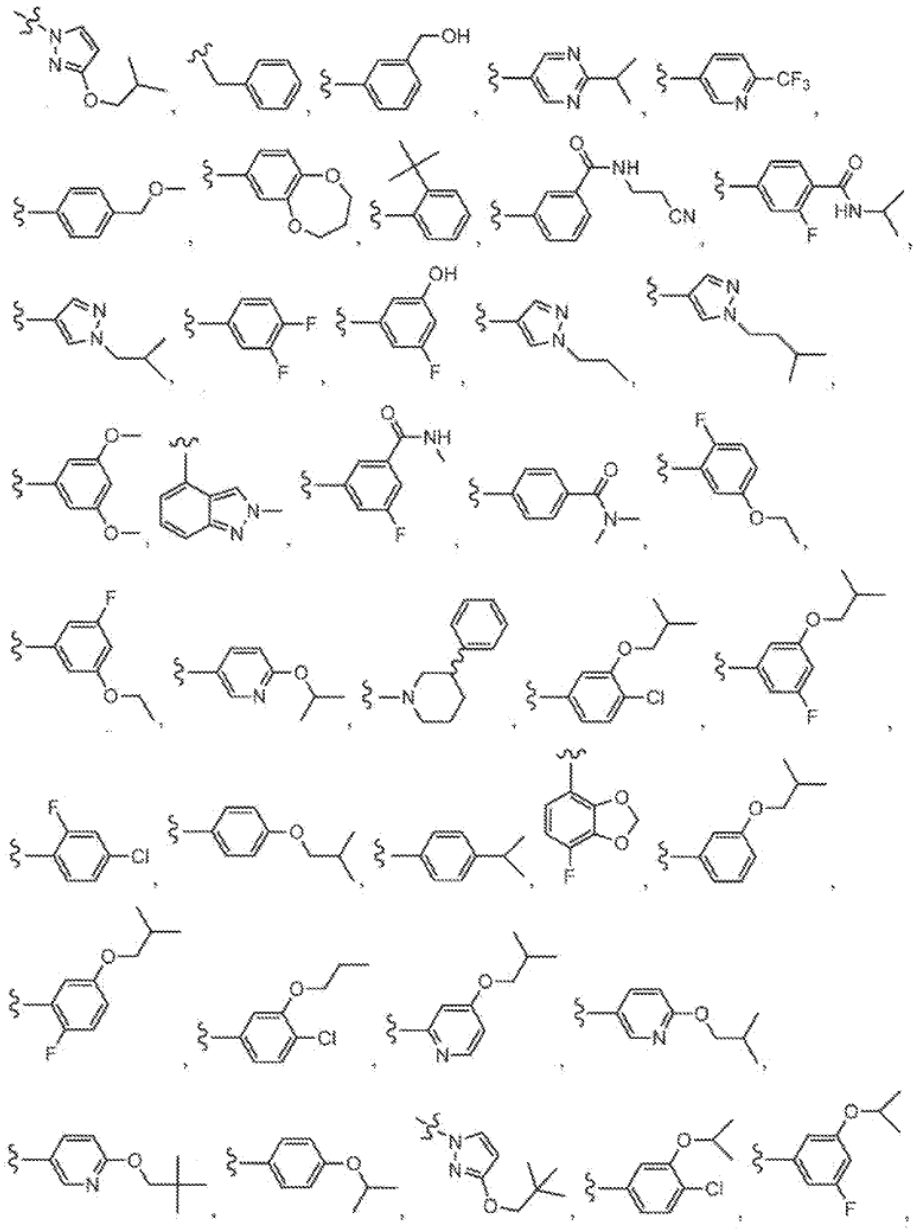


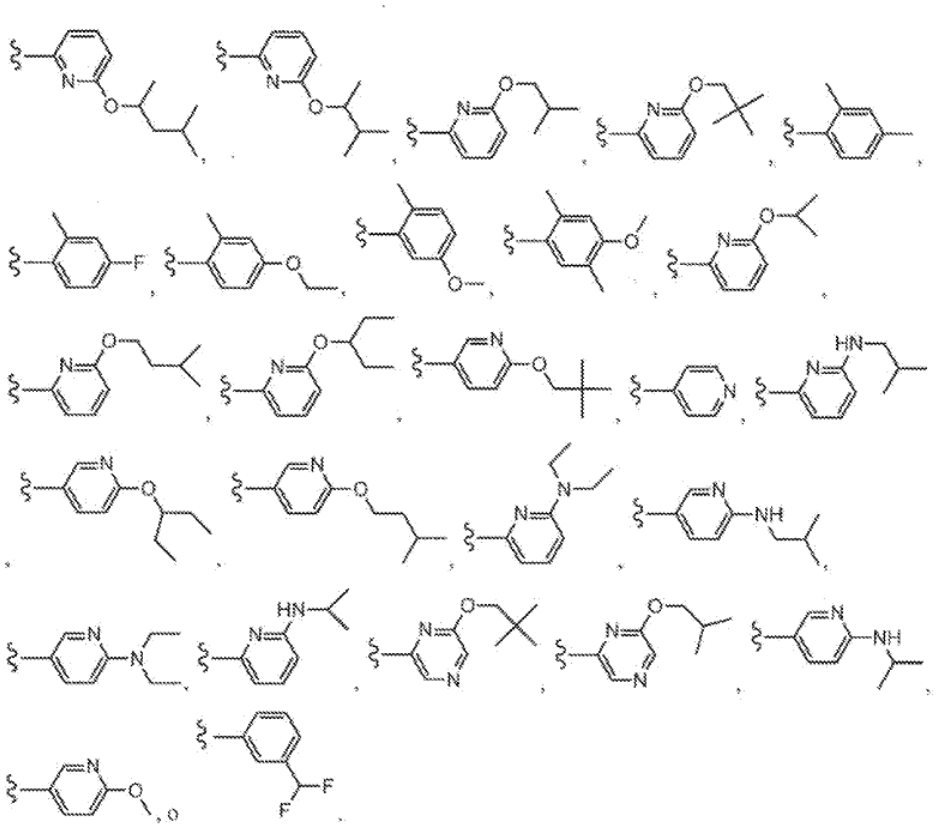
In alcune realizzazioni, R1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è



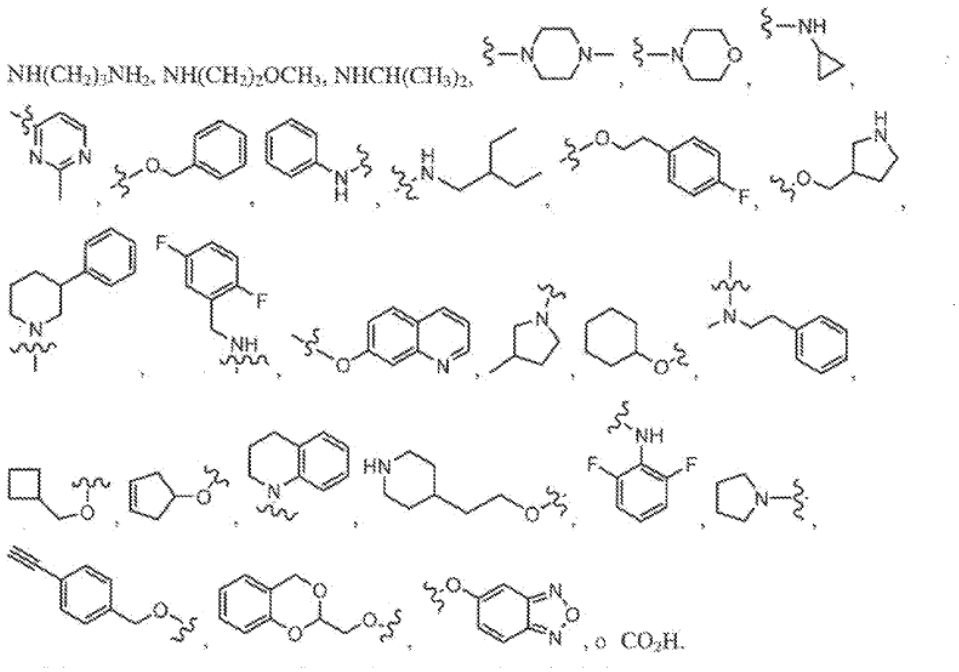






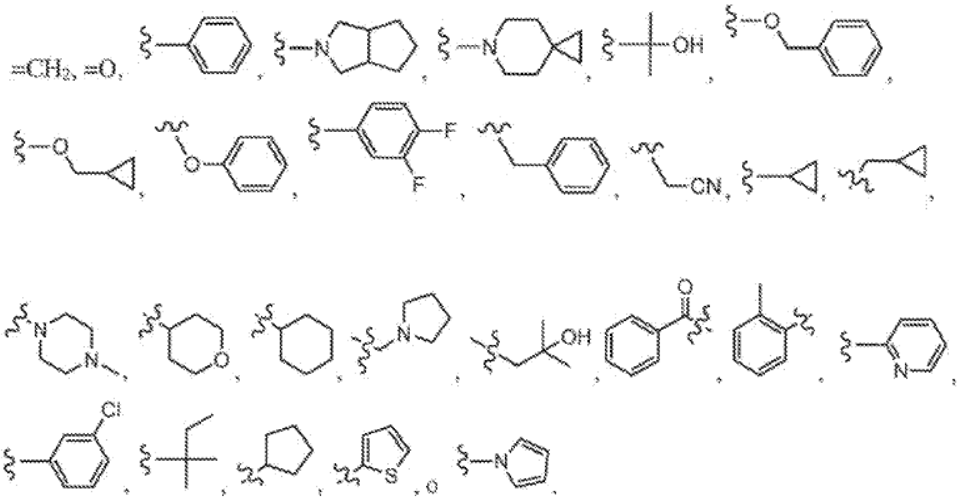
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

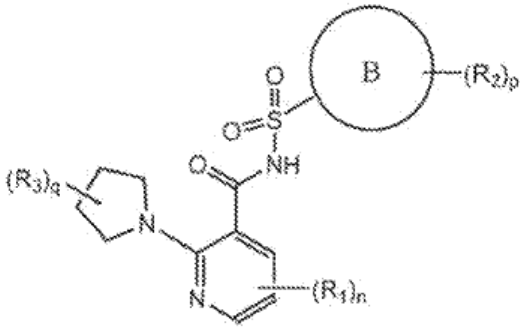
In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-v:



Ib-v

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è alogeno; CN; F5S; SiR3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello

sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

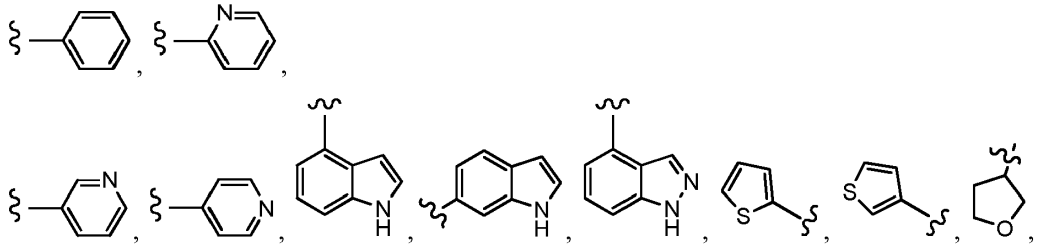
p è 0, 1, 2, o 3; e

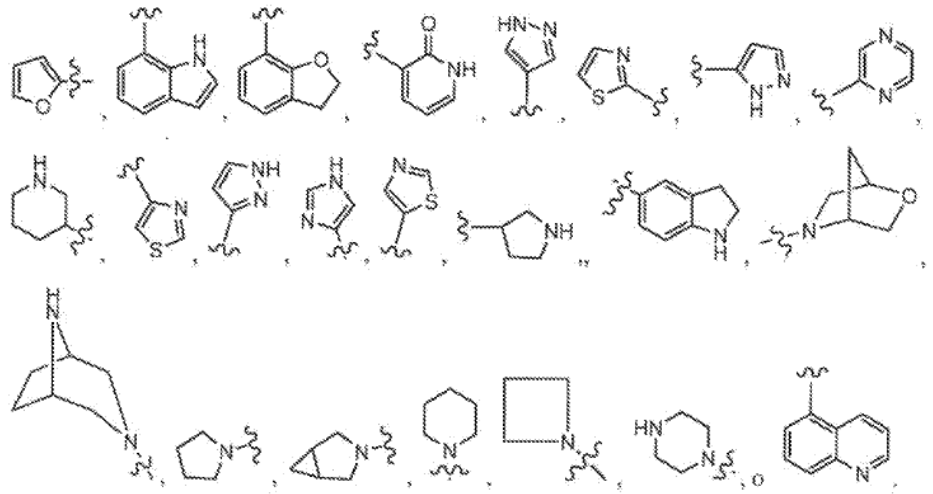
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-v possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

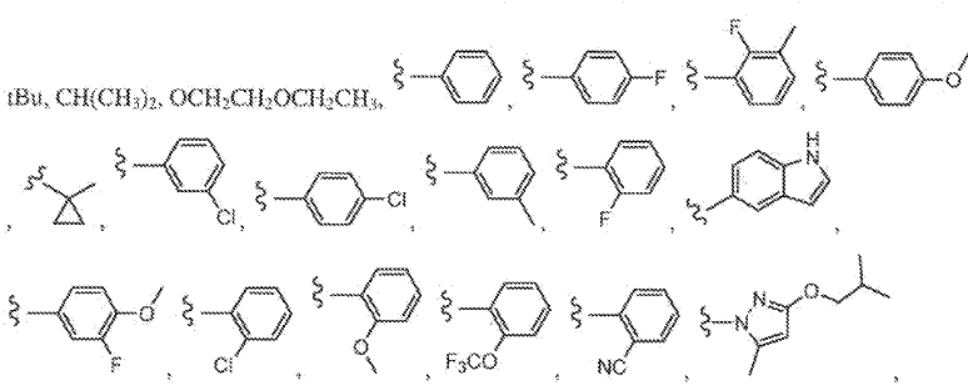
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

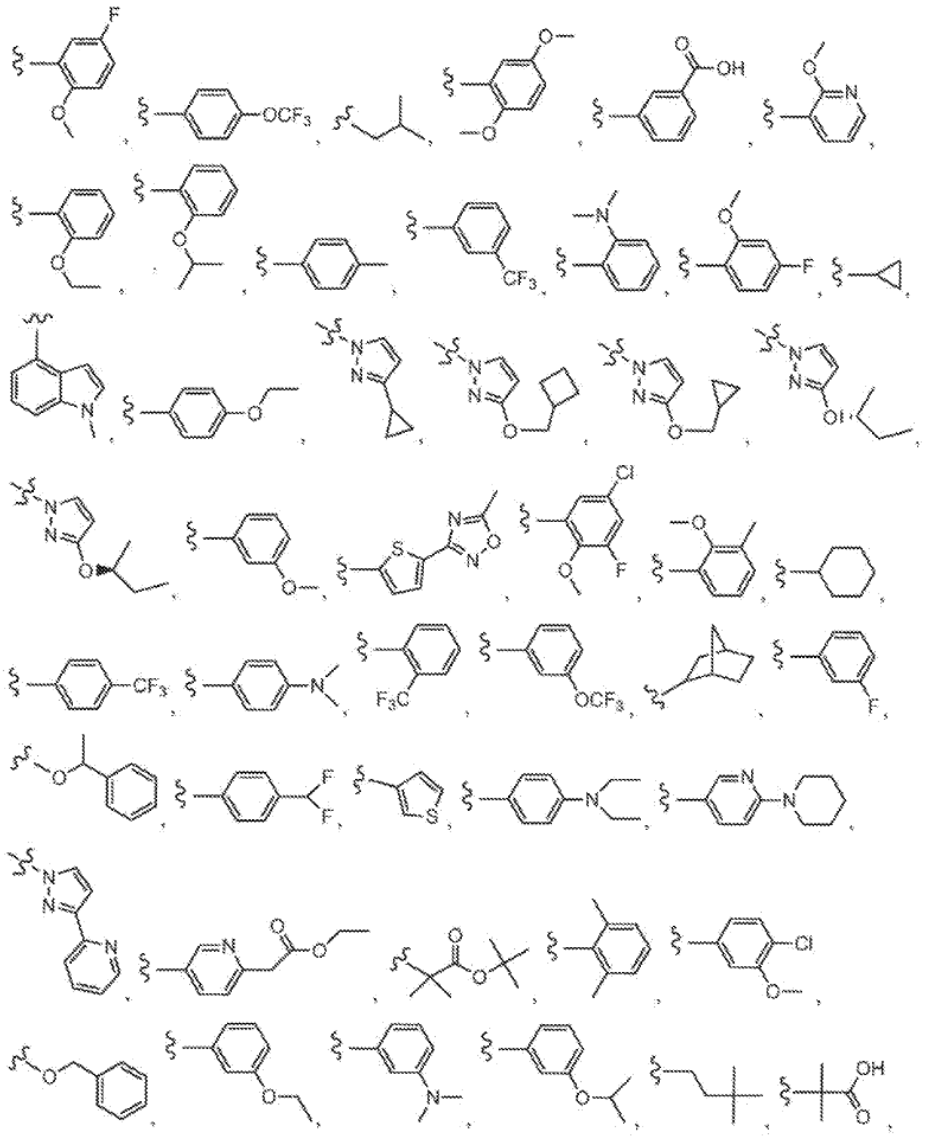


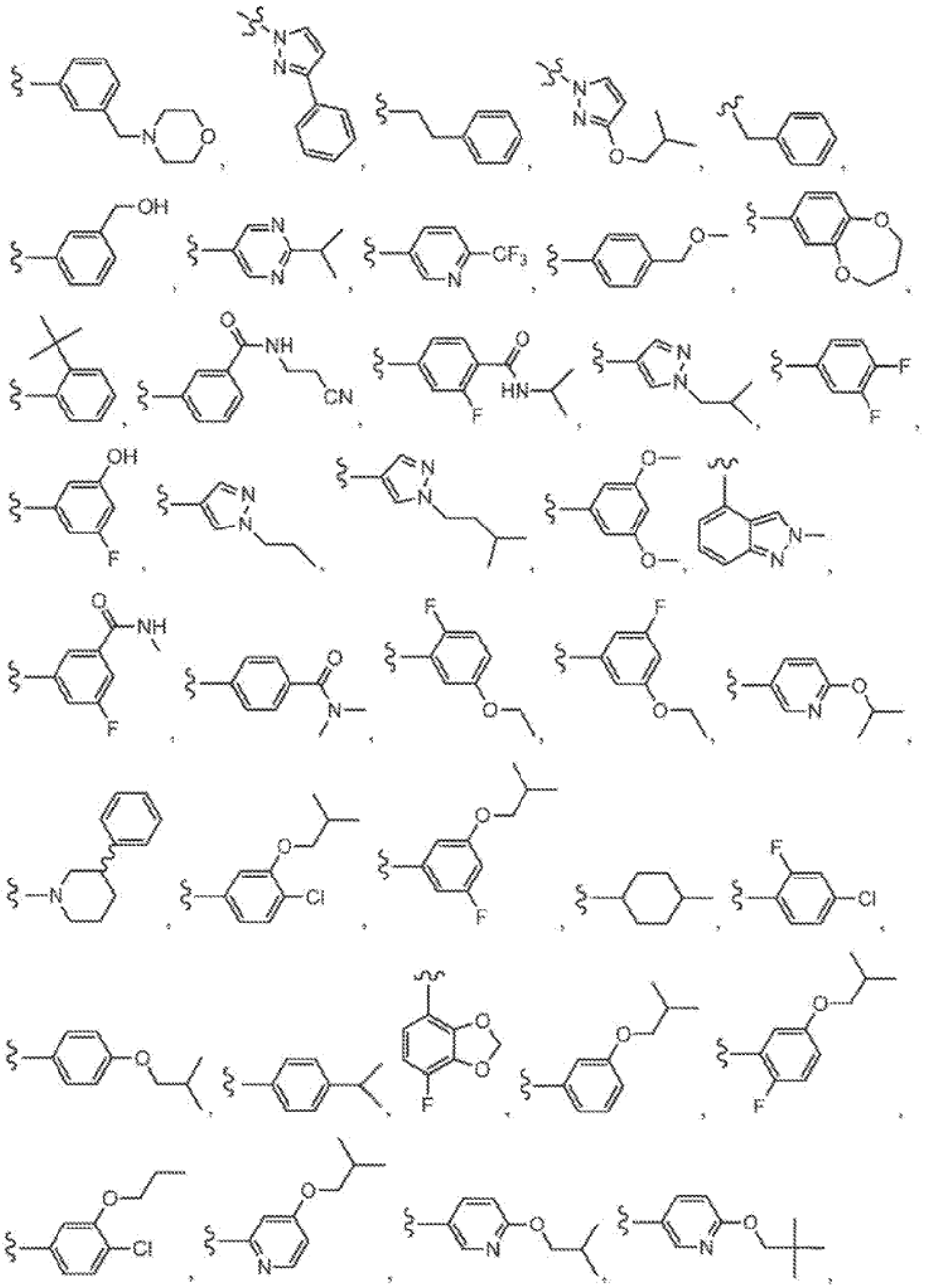


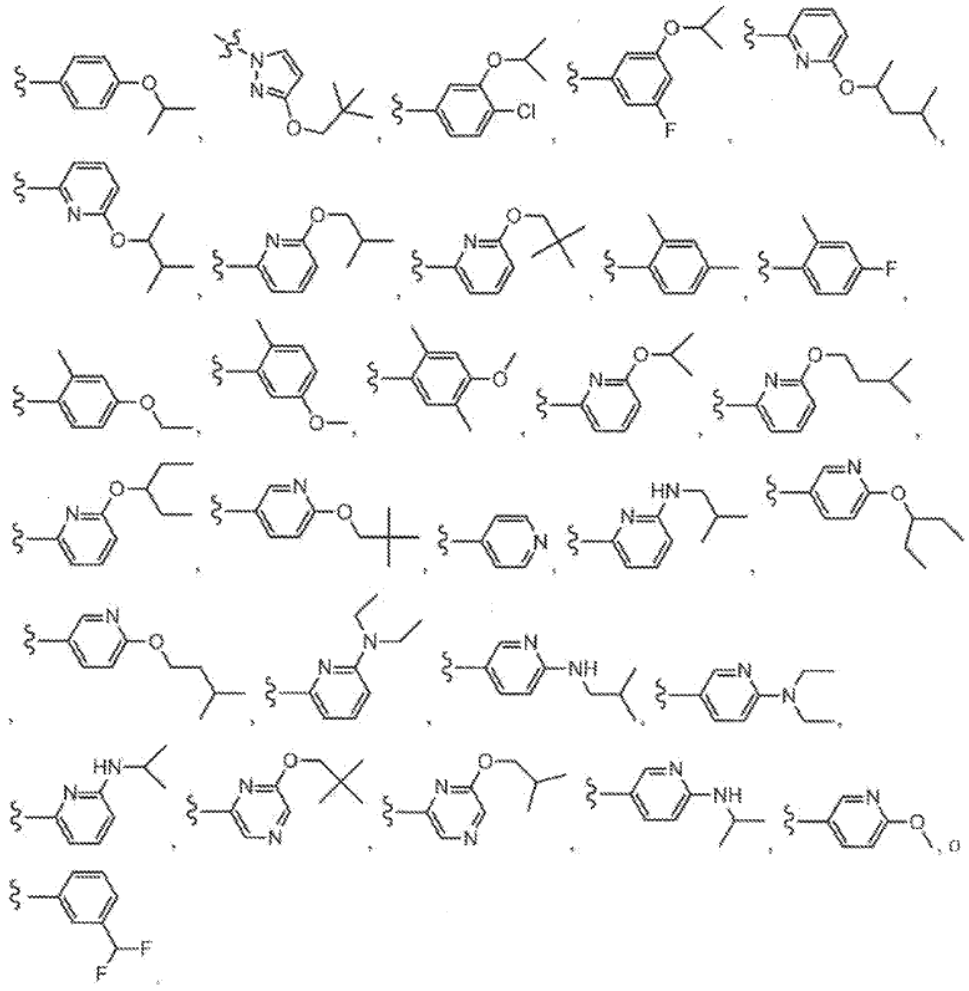
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3,



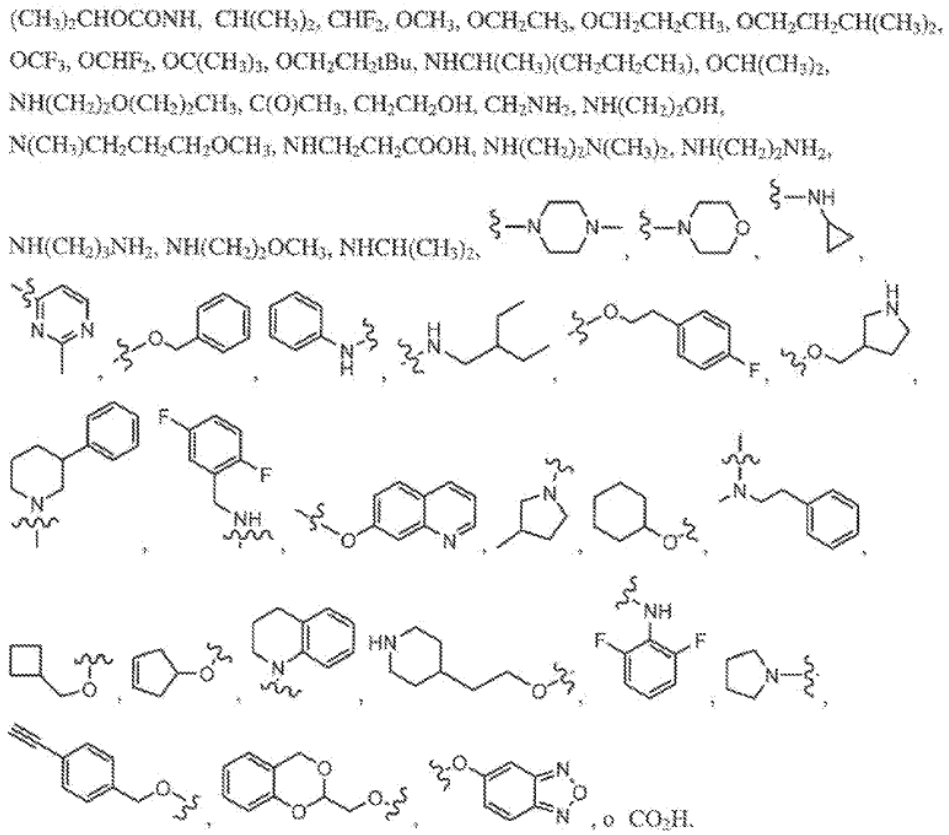






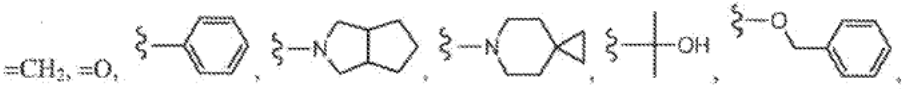
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

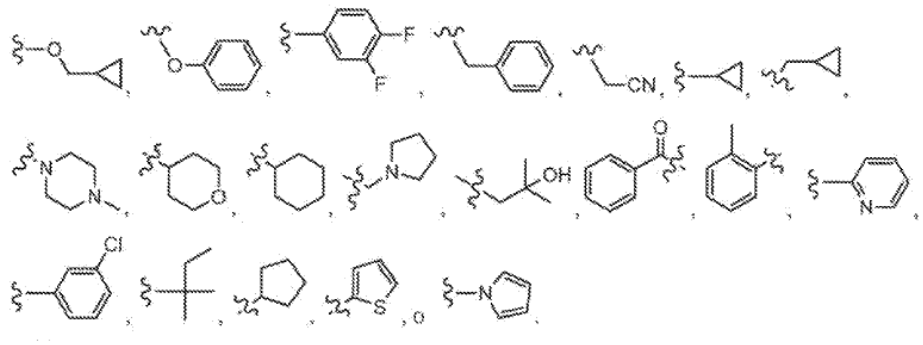
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



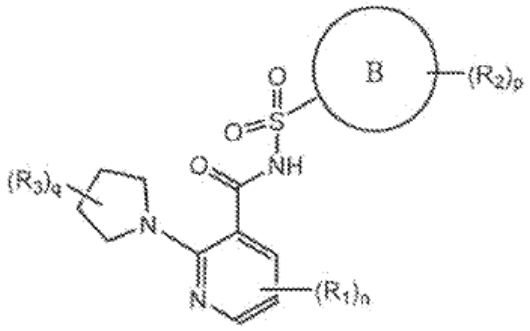


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-v-1:



Ib-v-1

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è alogeno; CN; F5S; SiR3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi

da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

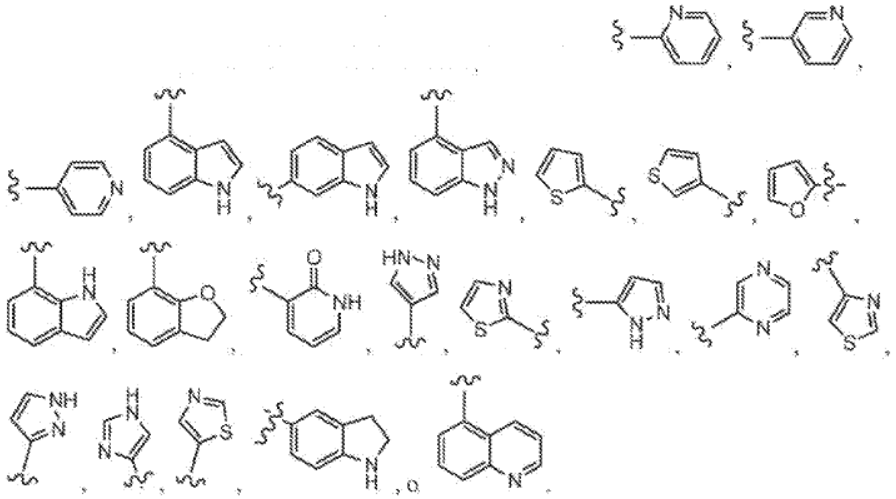
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-v-1 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

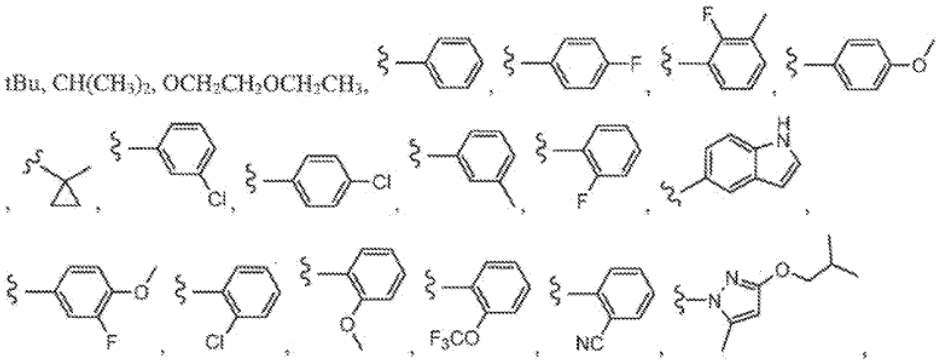
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti

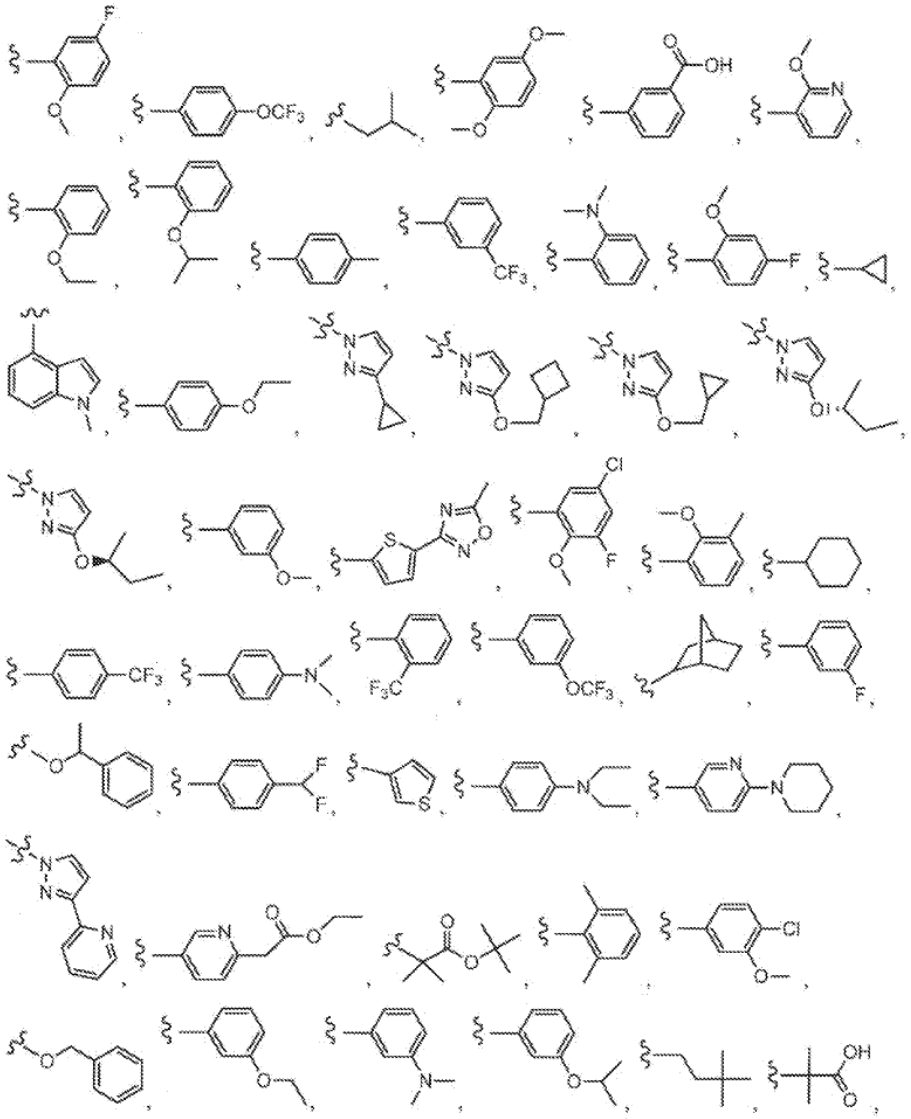
di Tabella 1. Per esempio, anello B è

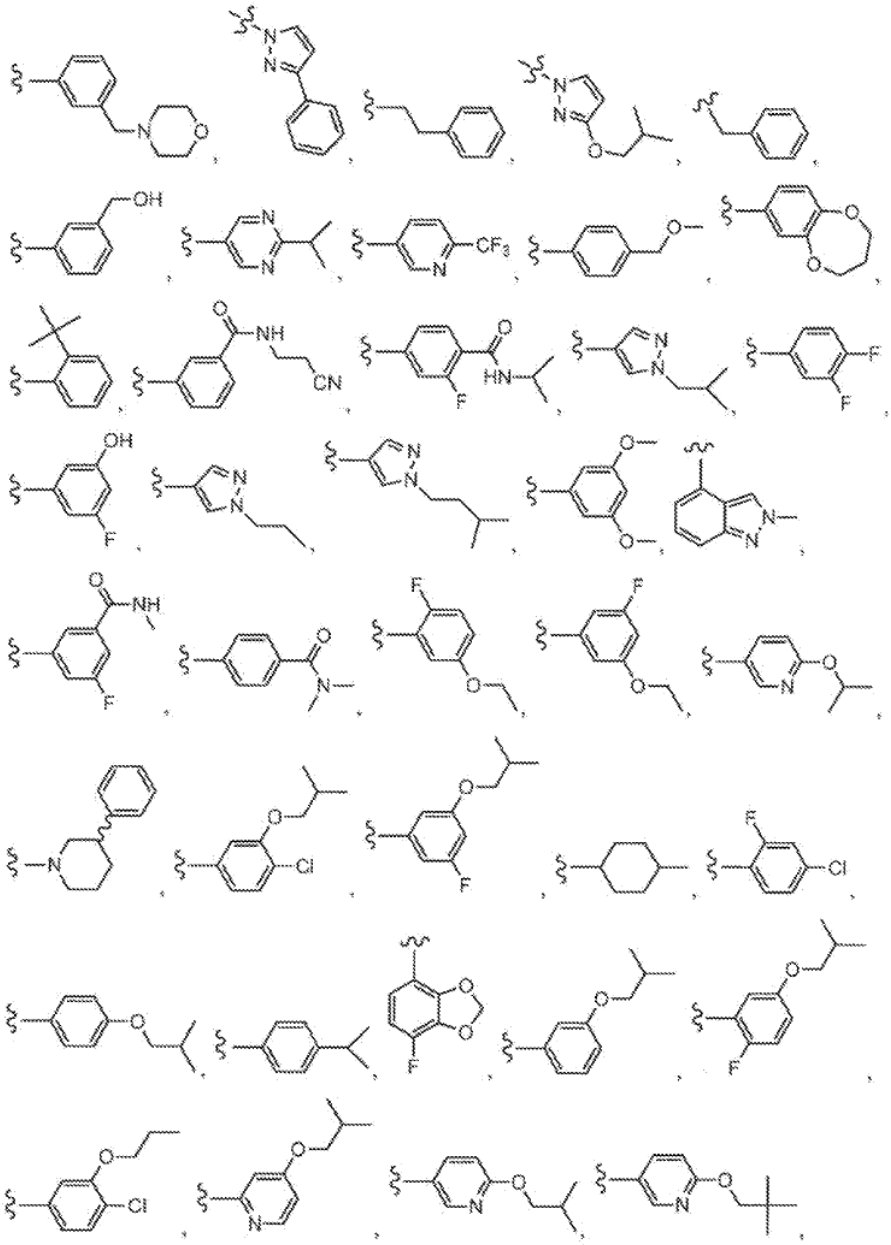


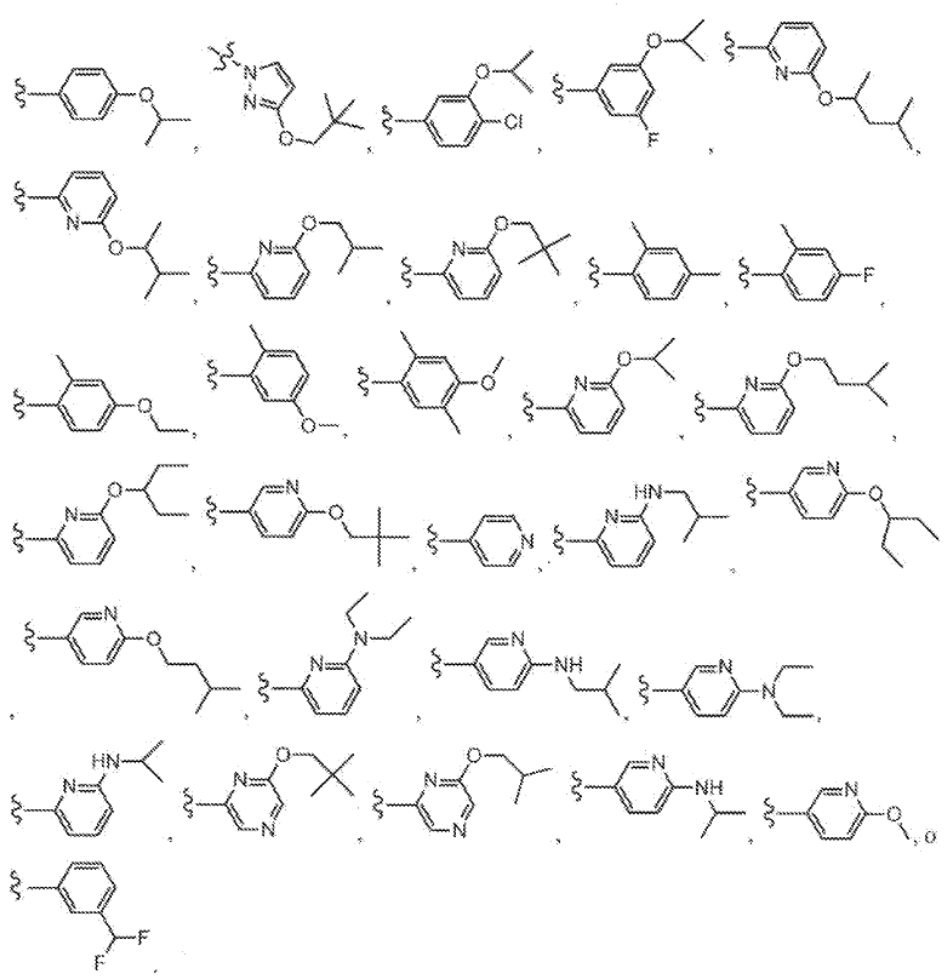
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3,



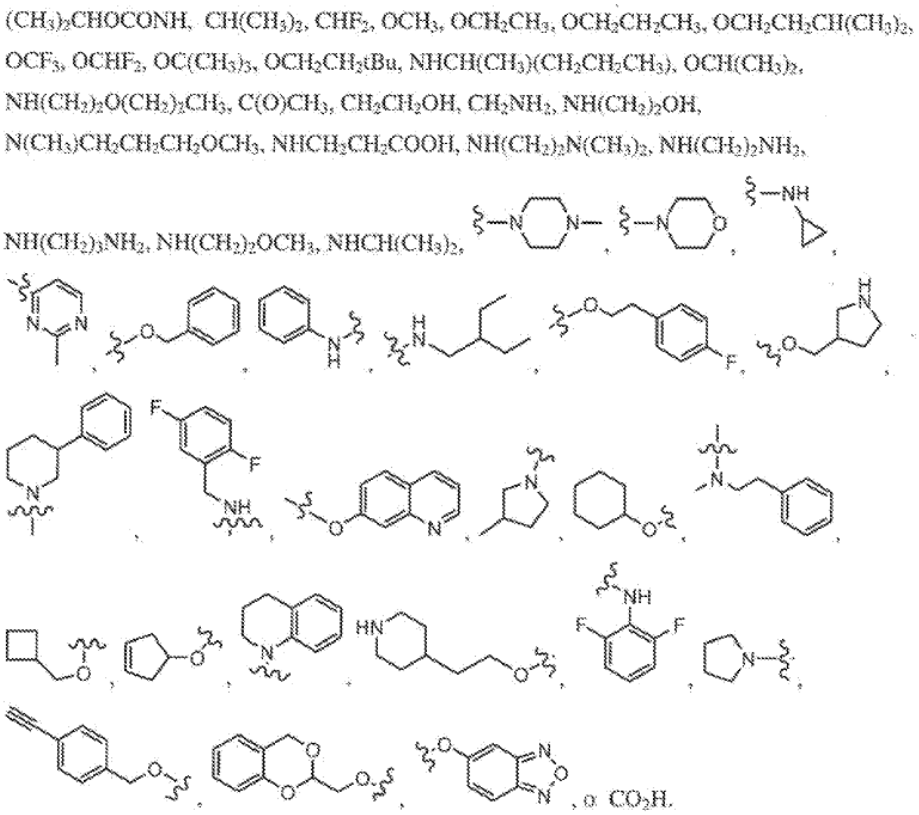






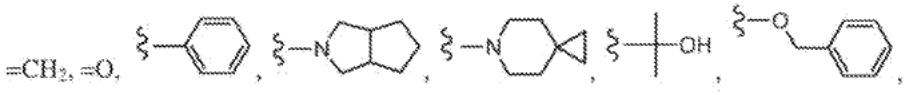
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

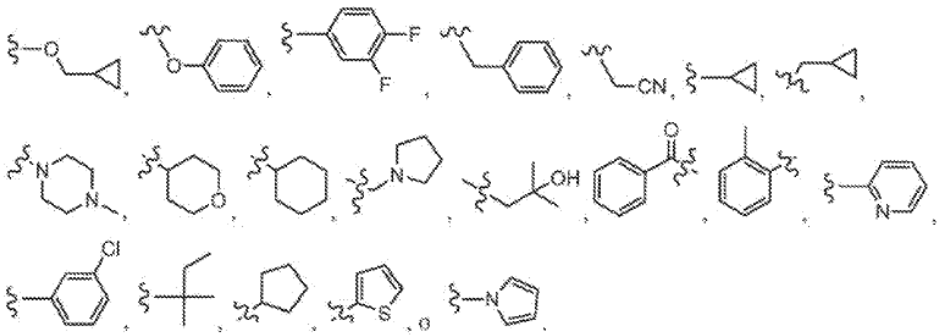
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



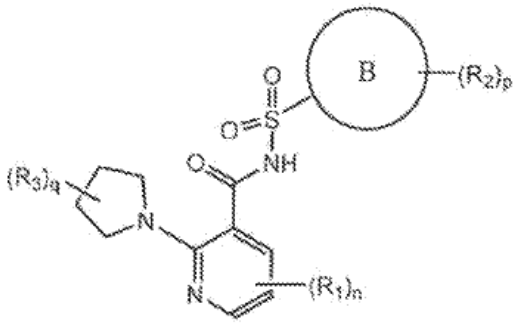


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-v-2:



Ib-v-2

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-

C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

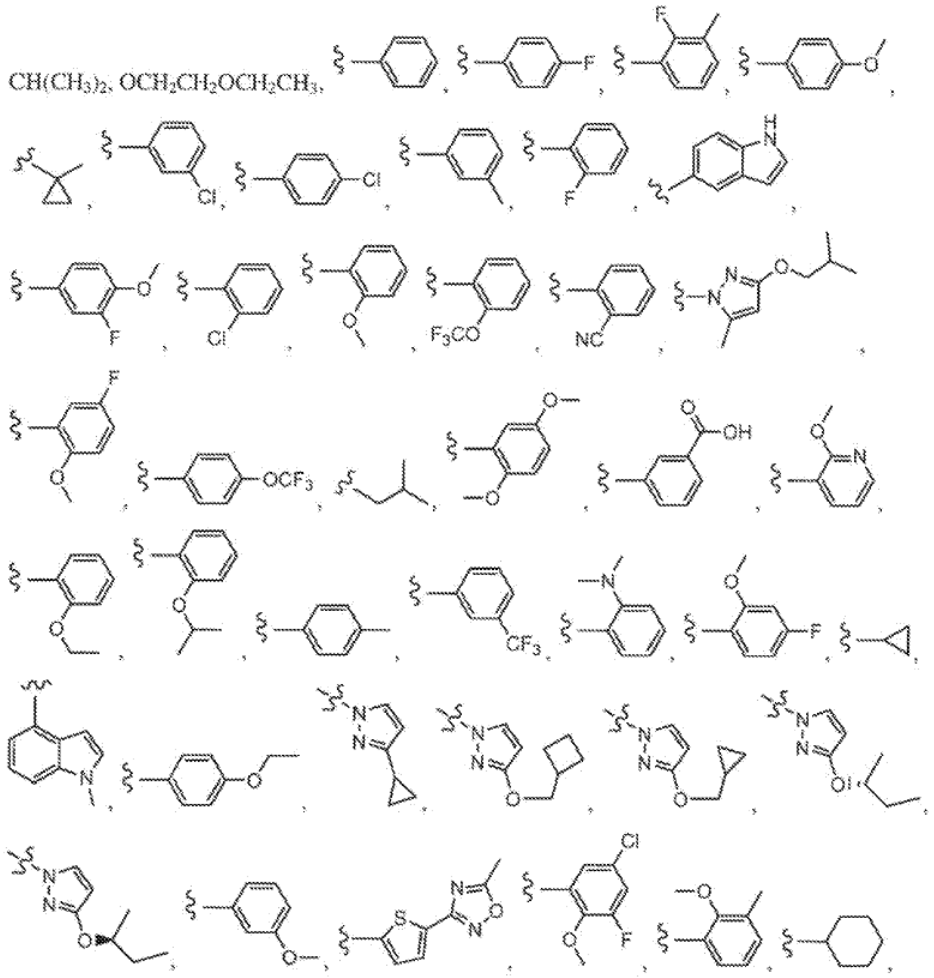
È anche descritto che il composto di formula Ib-v-2 possono esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

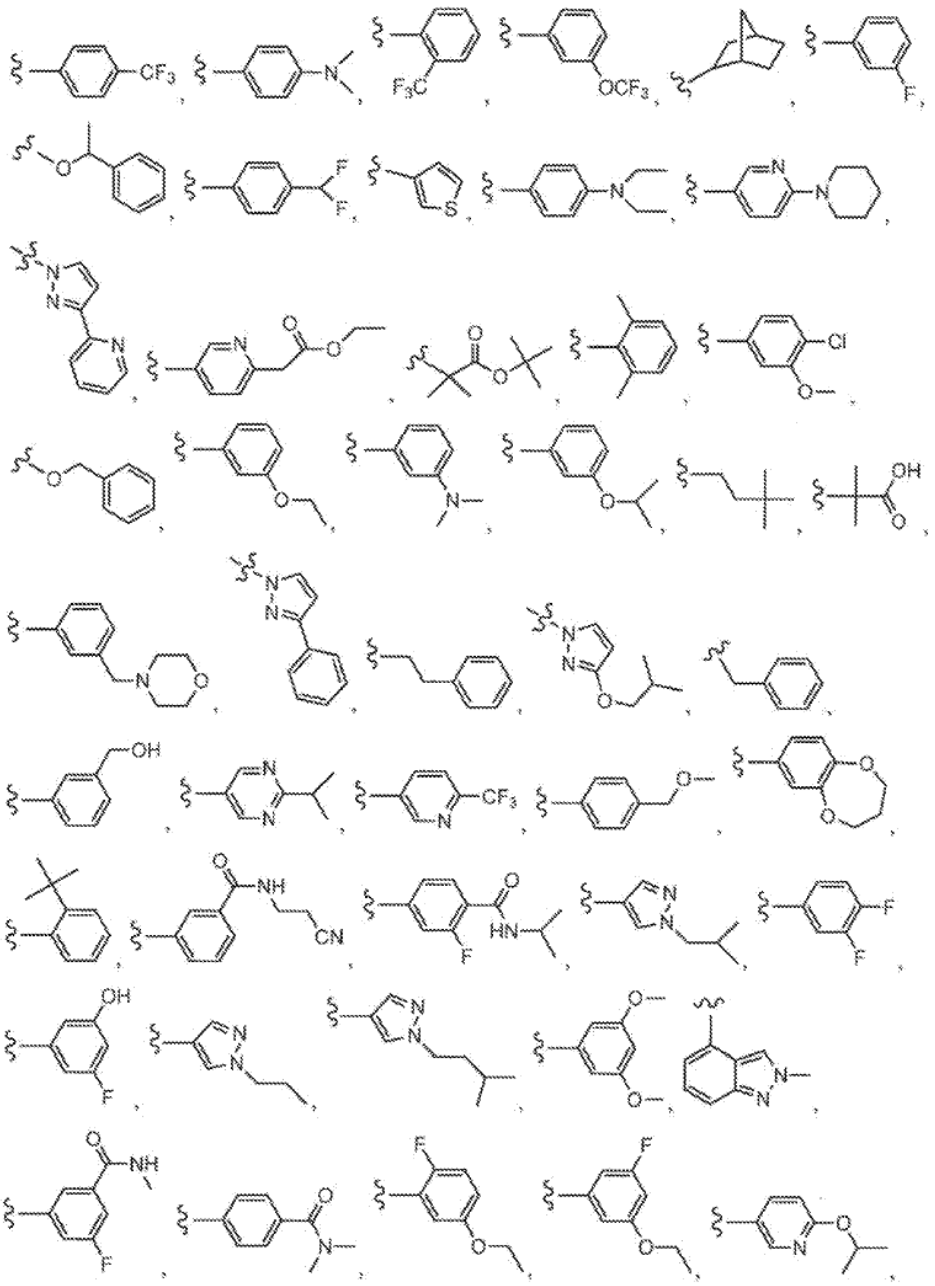
In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

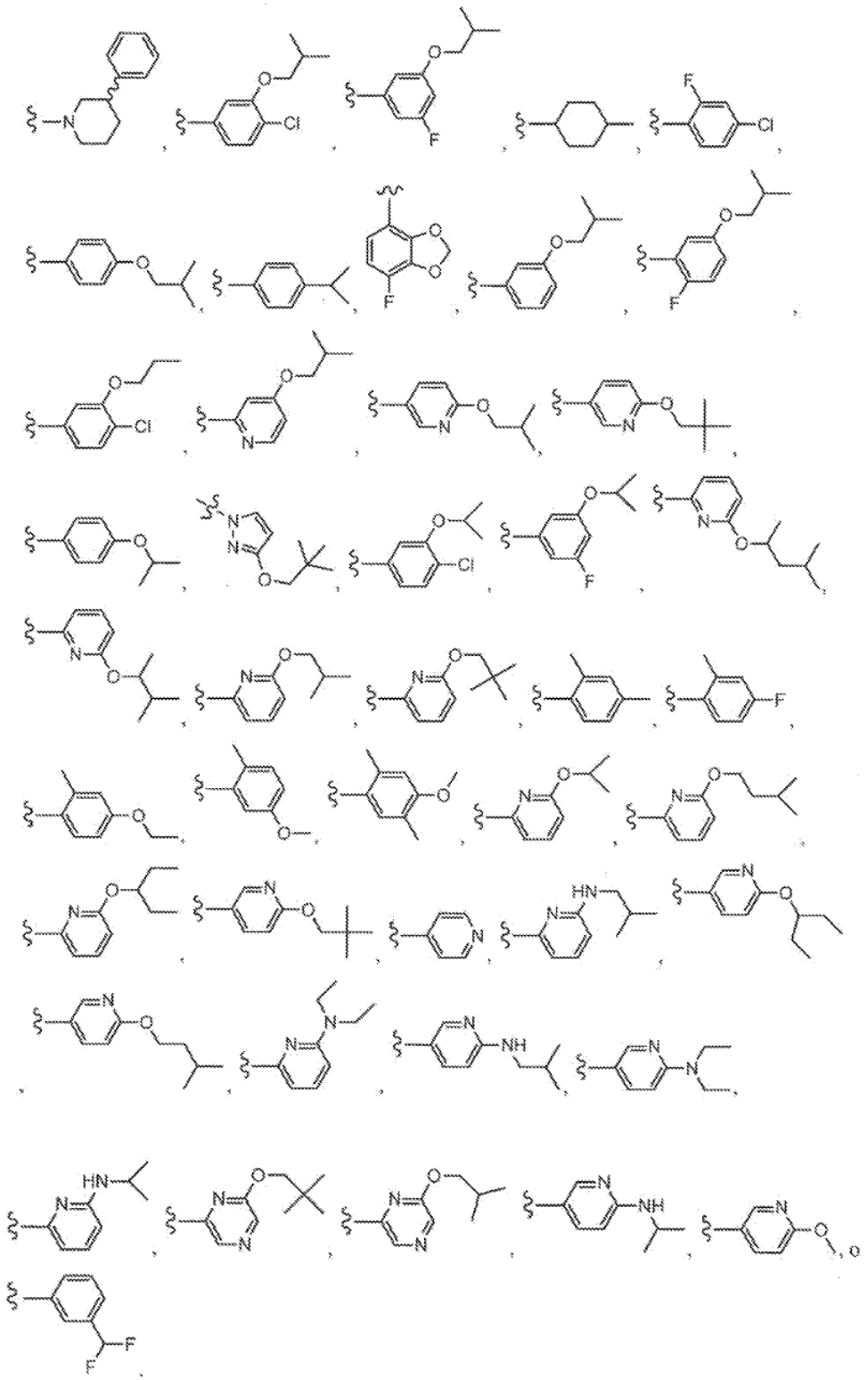
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6

fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,

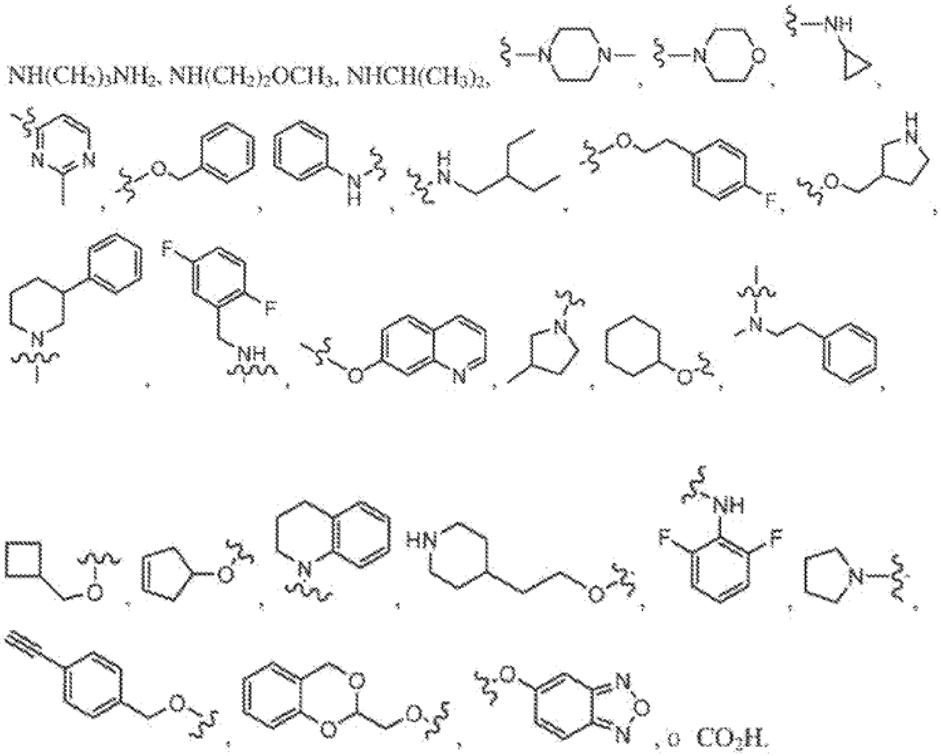






In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

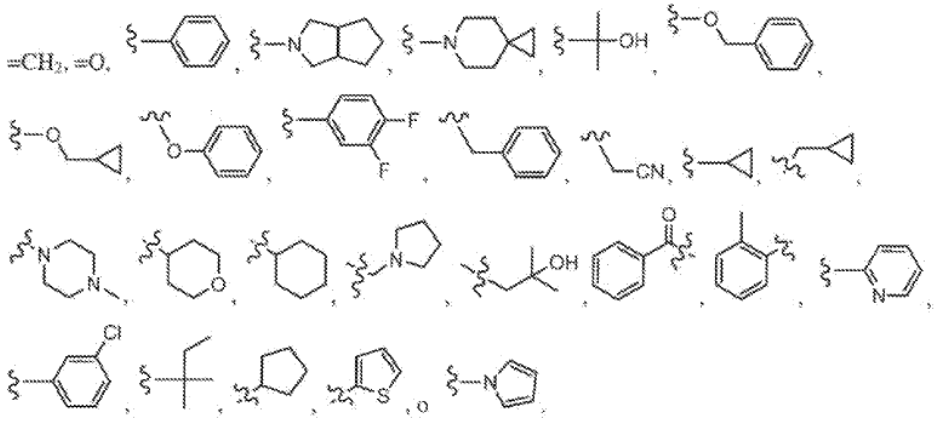
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in

cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

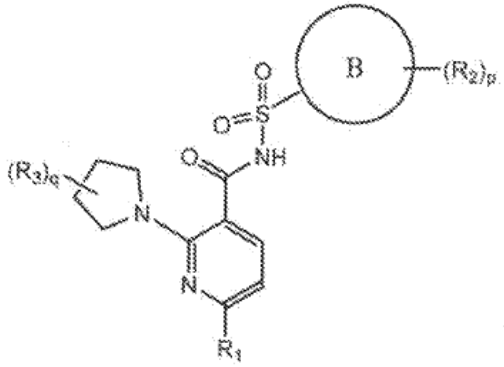


In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, n è 1. In alcune realizzazioni, n è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-vi:



Ib-vi

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

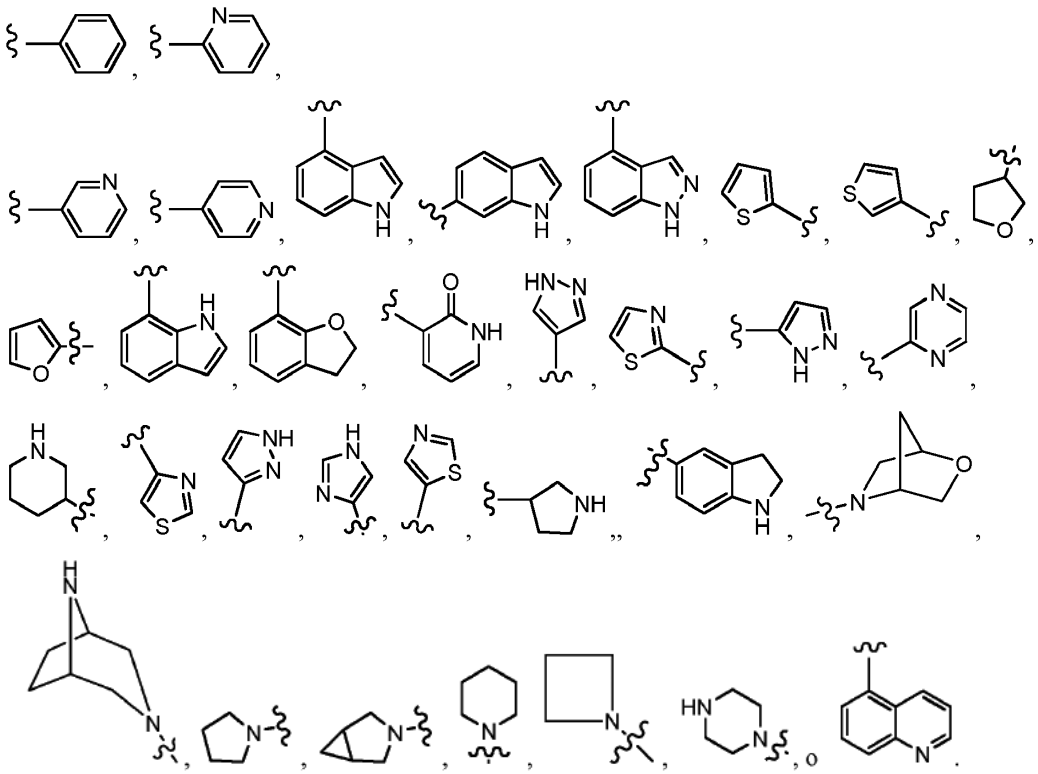
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-vi possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

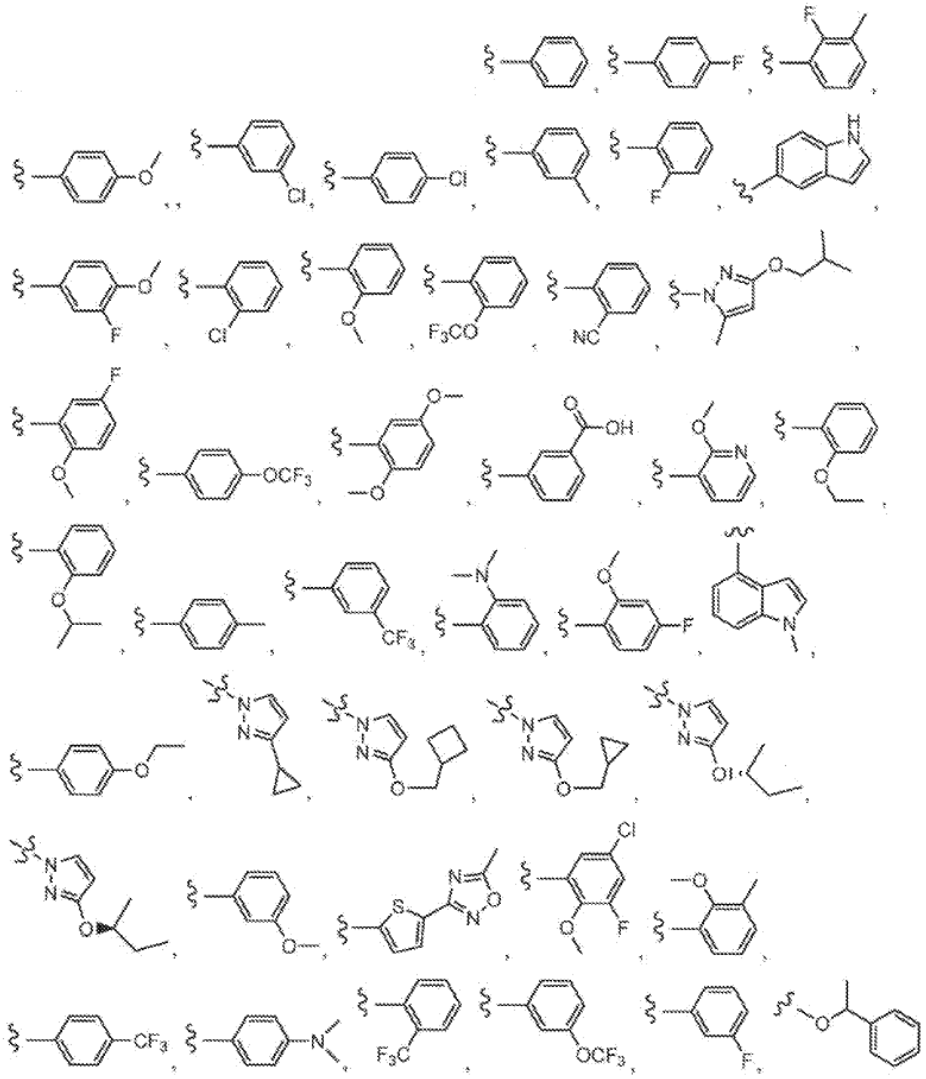
In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

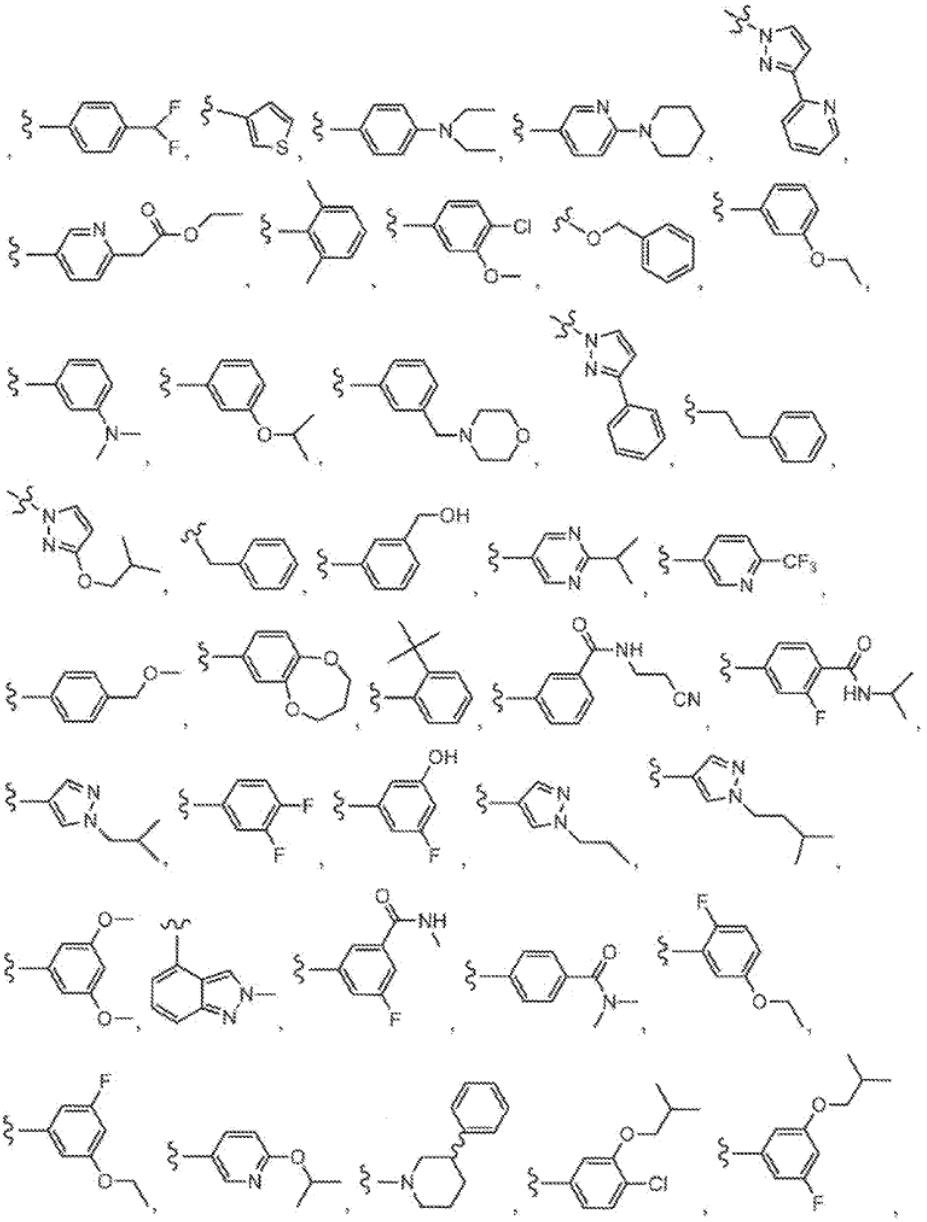
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

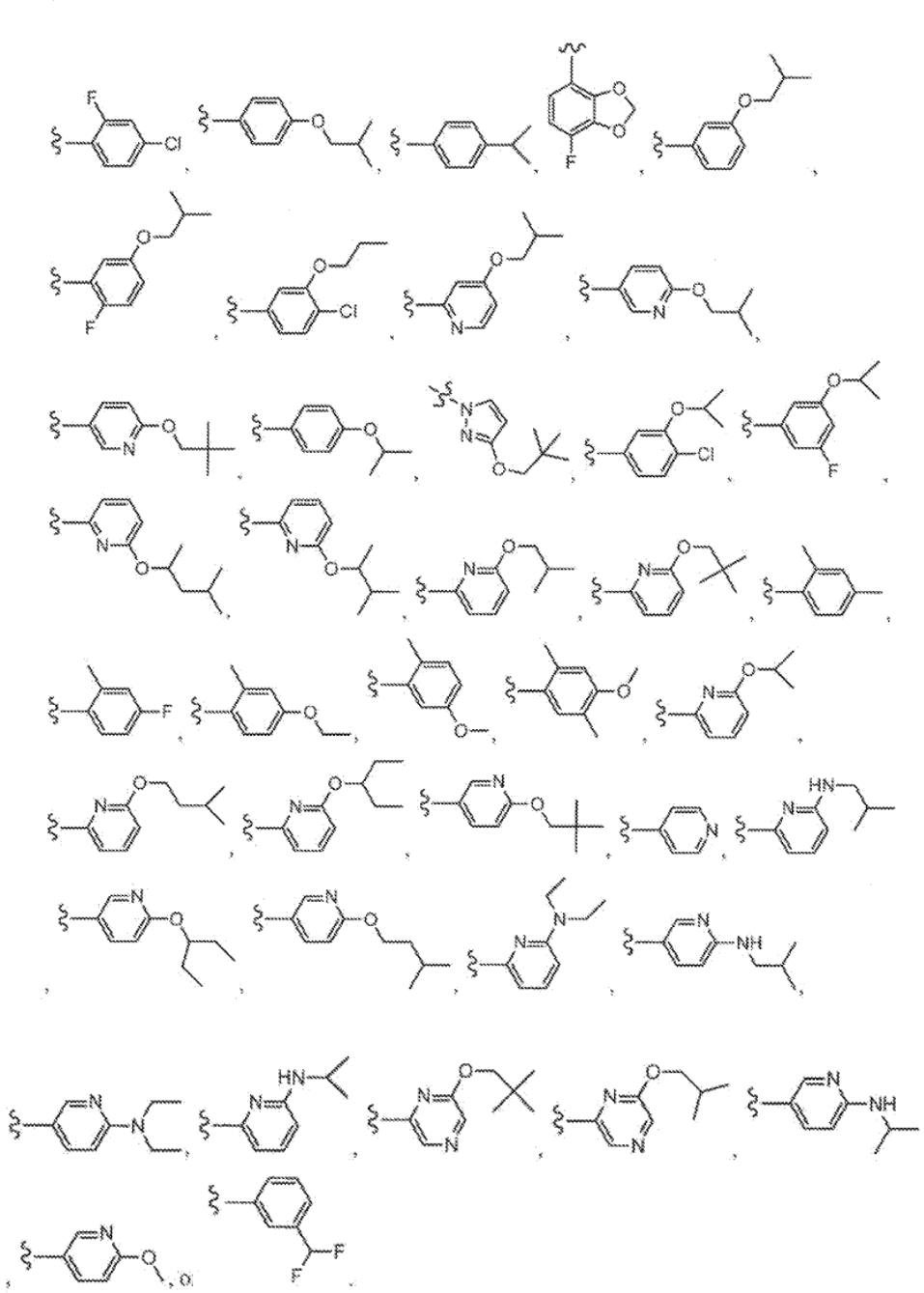


In alcune realizzazioni, R1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è



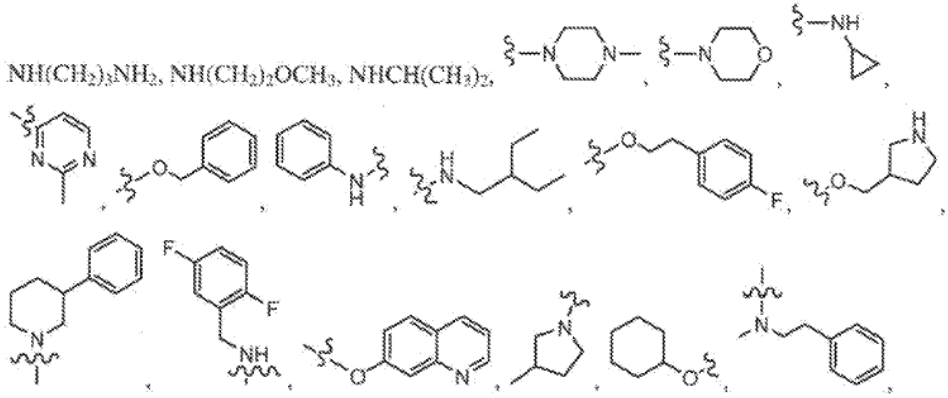




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O,

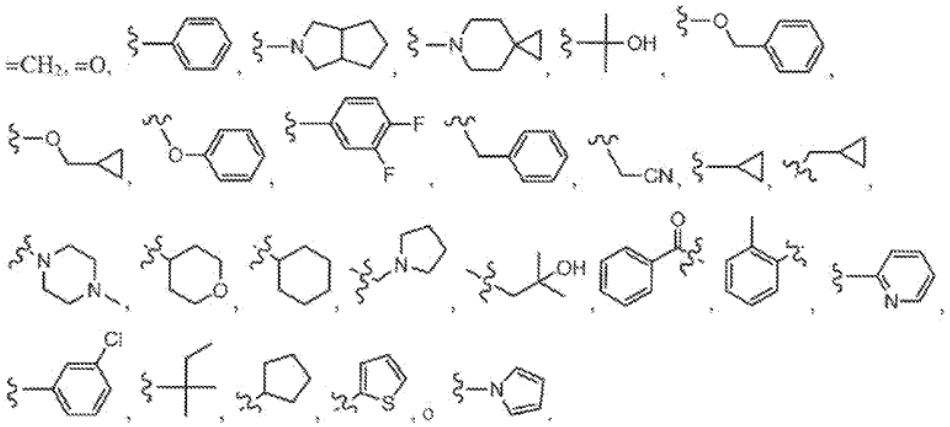
CO, S, SO, SO_2 o NR.

In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

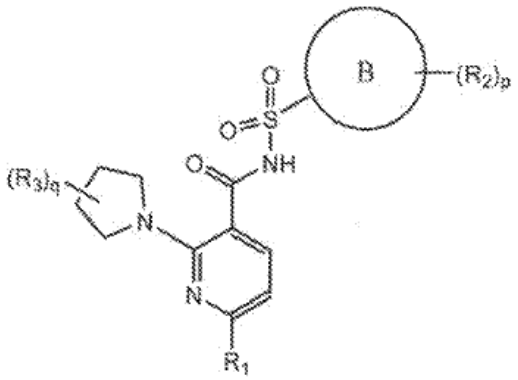
In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-vi-1:



Ib-vi-1

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF3; CHF2; OR; CCH; CO2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

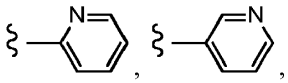
p è 0, 1, 2, o 3; e

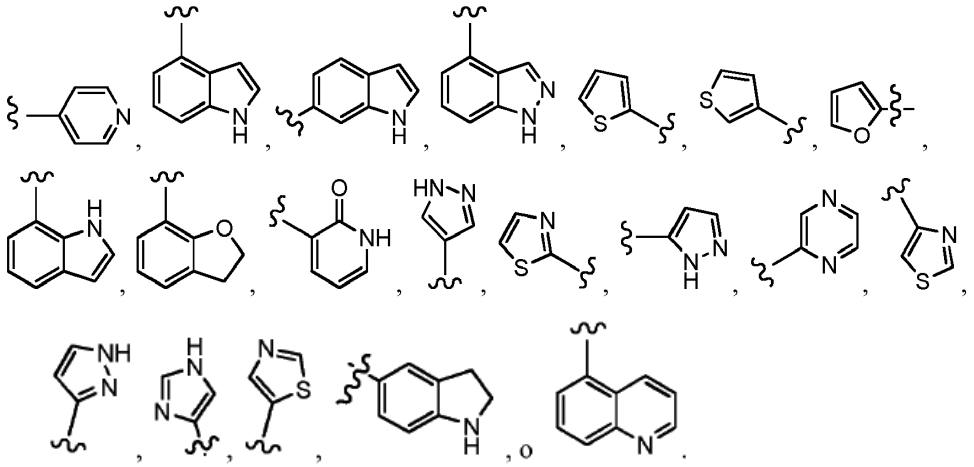
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-vi-1 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

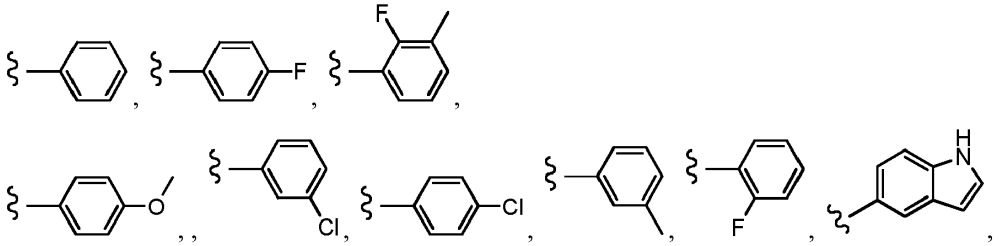
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

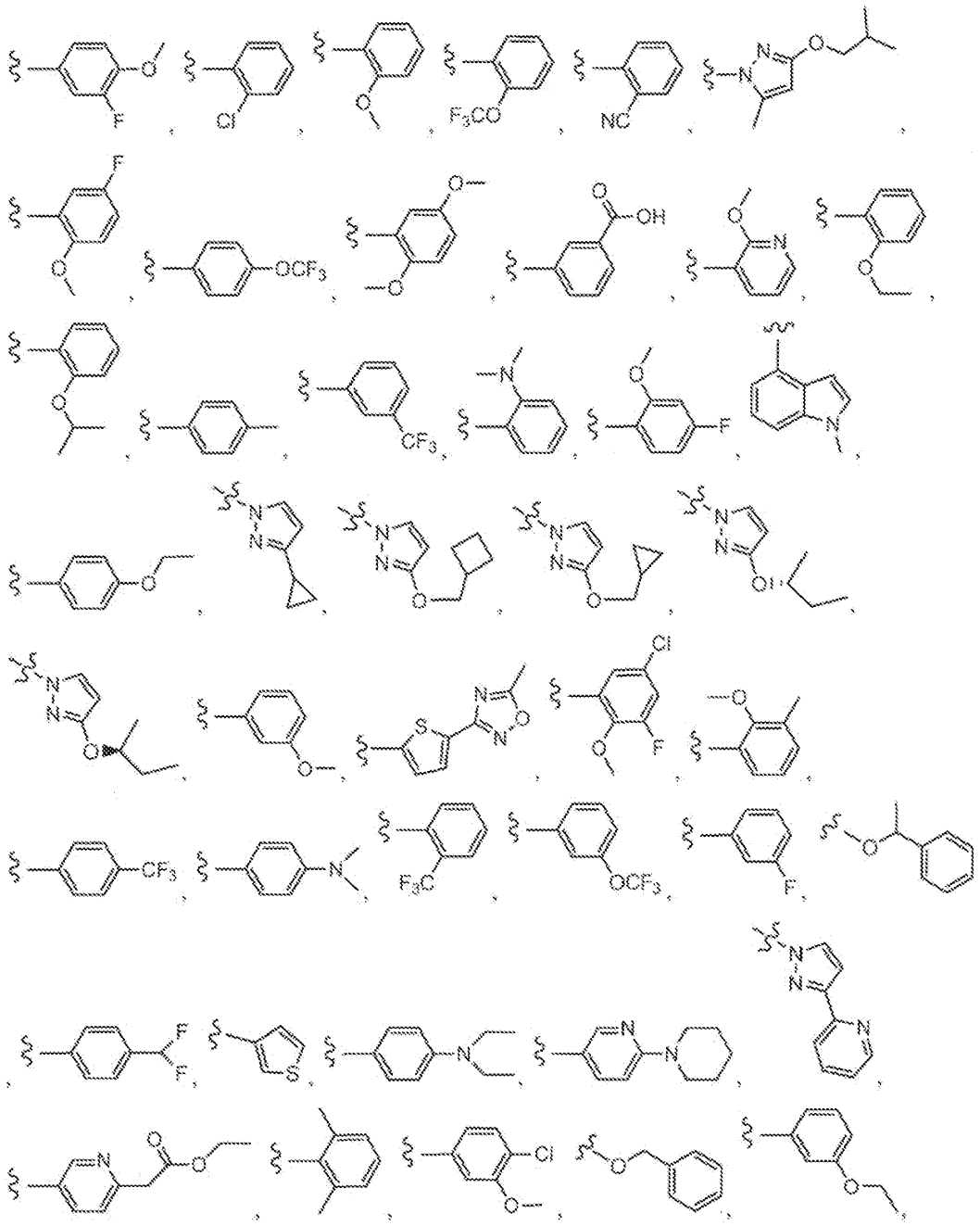


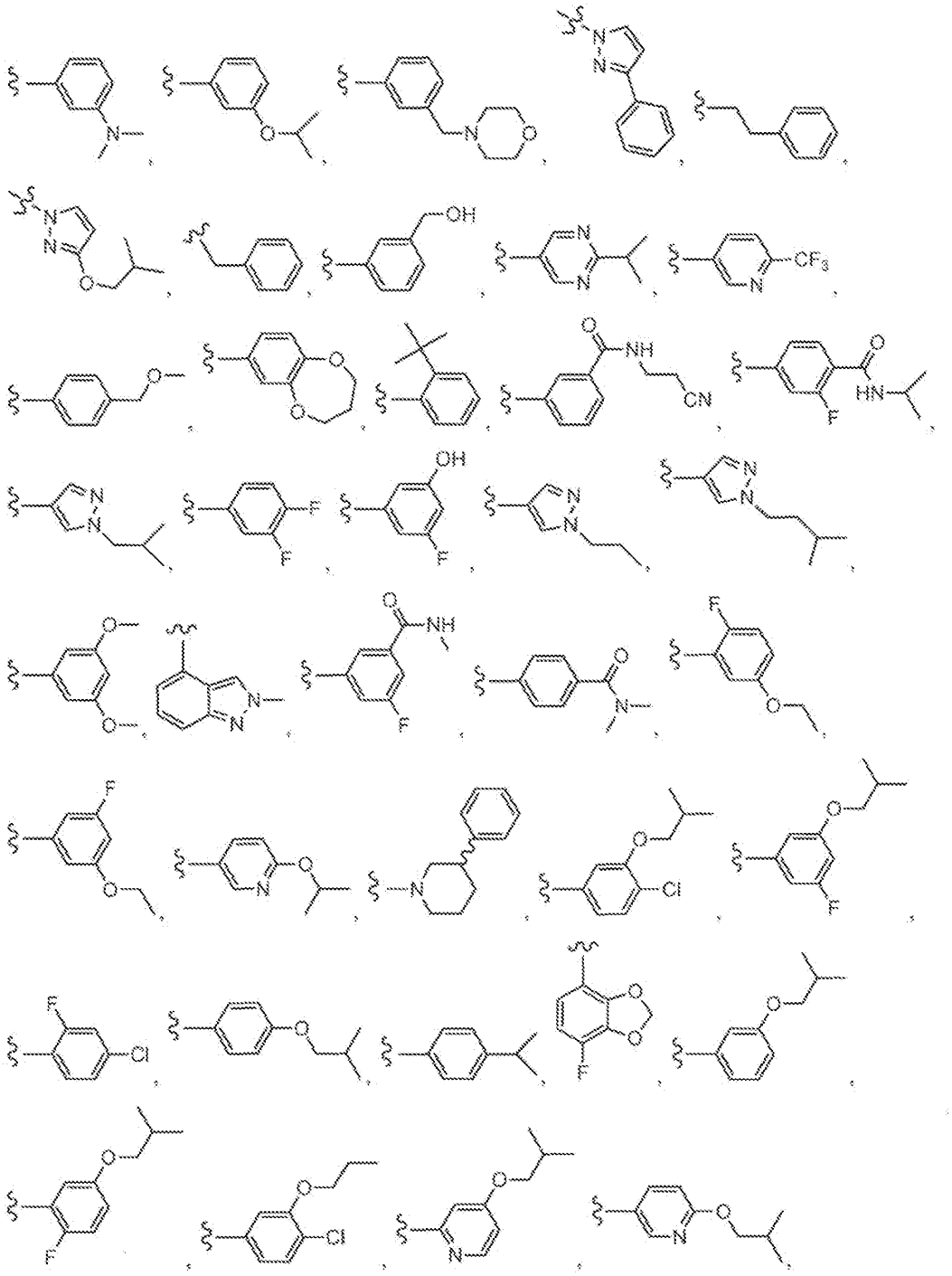


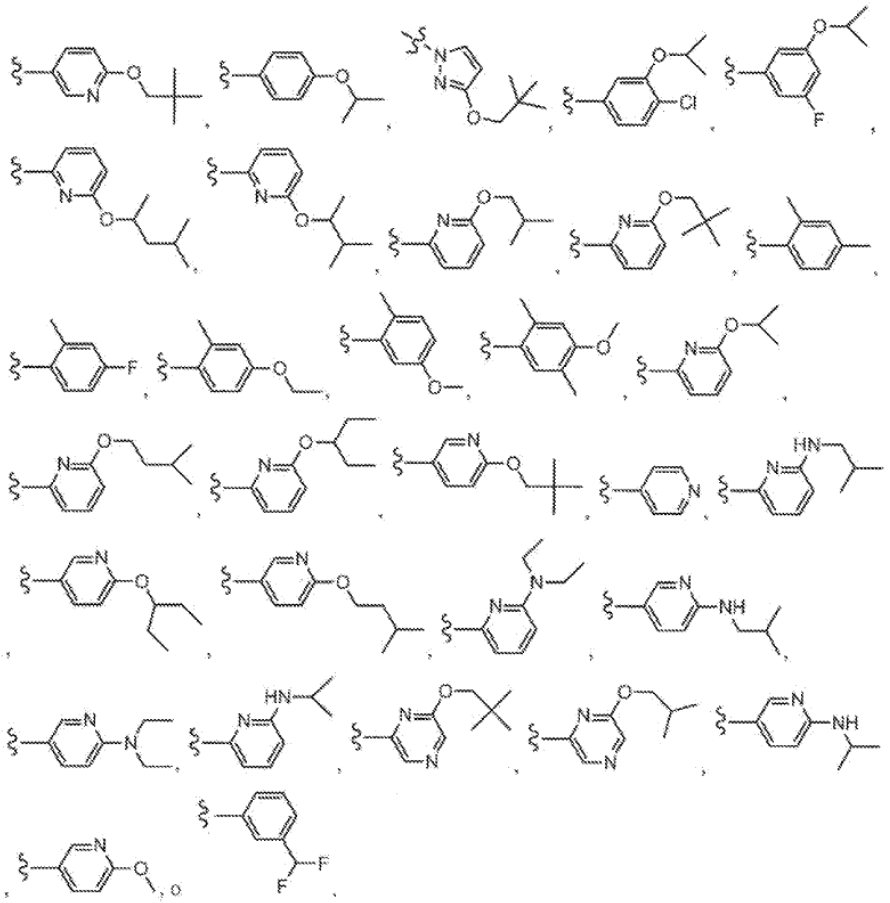
In alcune realizzazioni, R_1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è





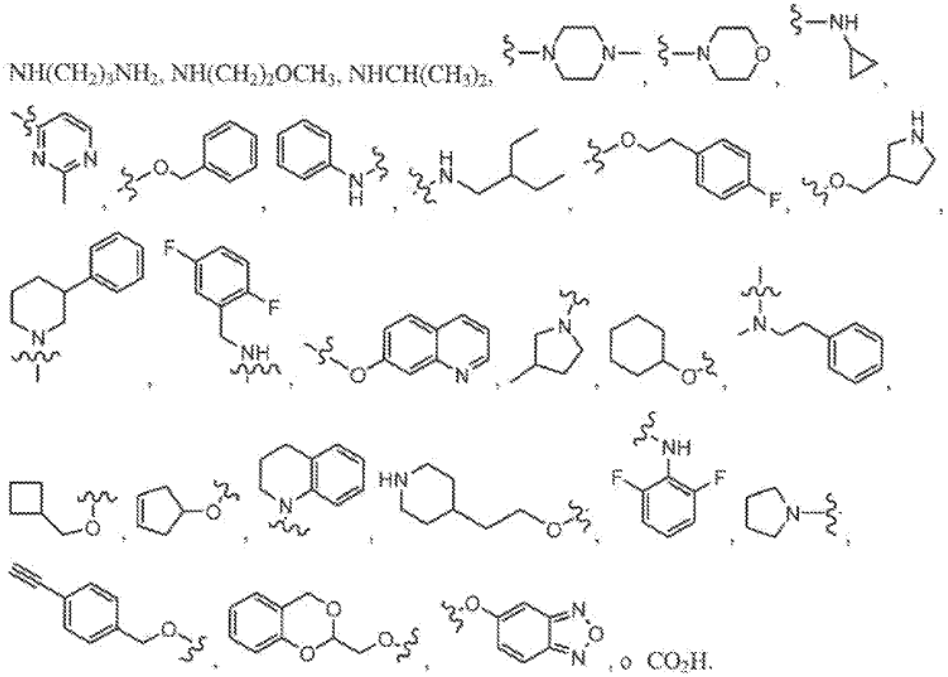




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

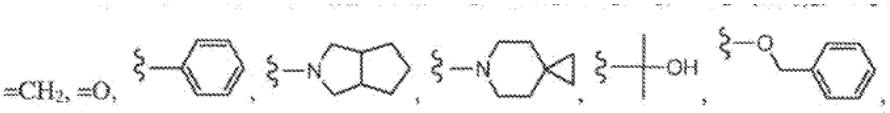
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CHO0H, CH2NH2,

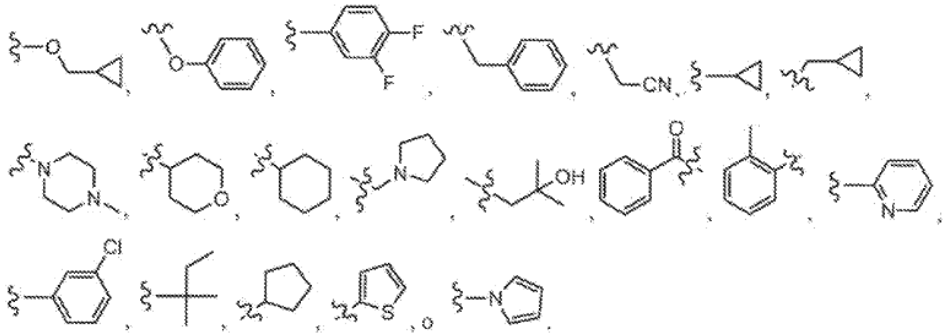
NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

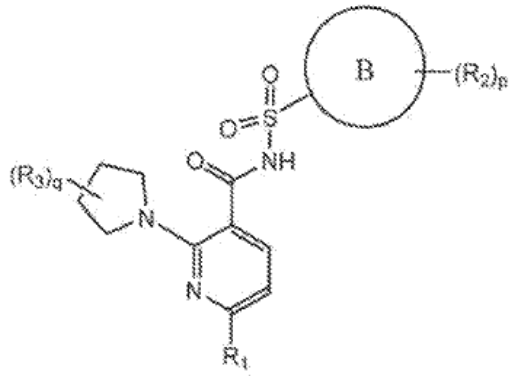




In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-vi-2:



Ib-vi-2

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui

fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

p è 0, 1, 2, o 3; e

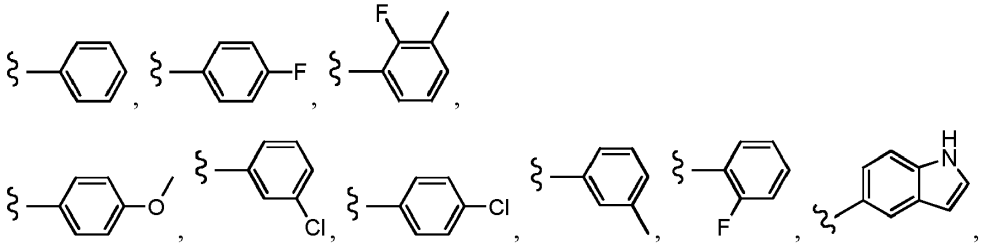
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

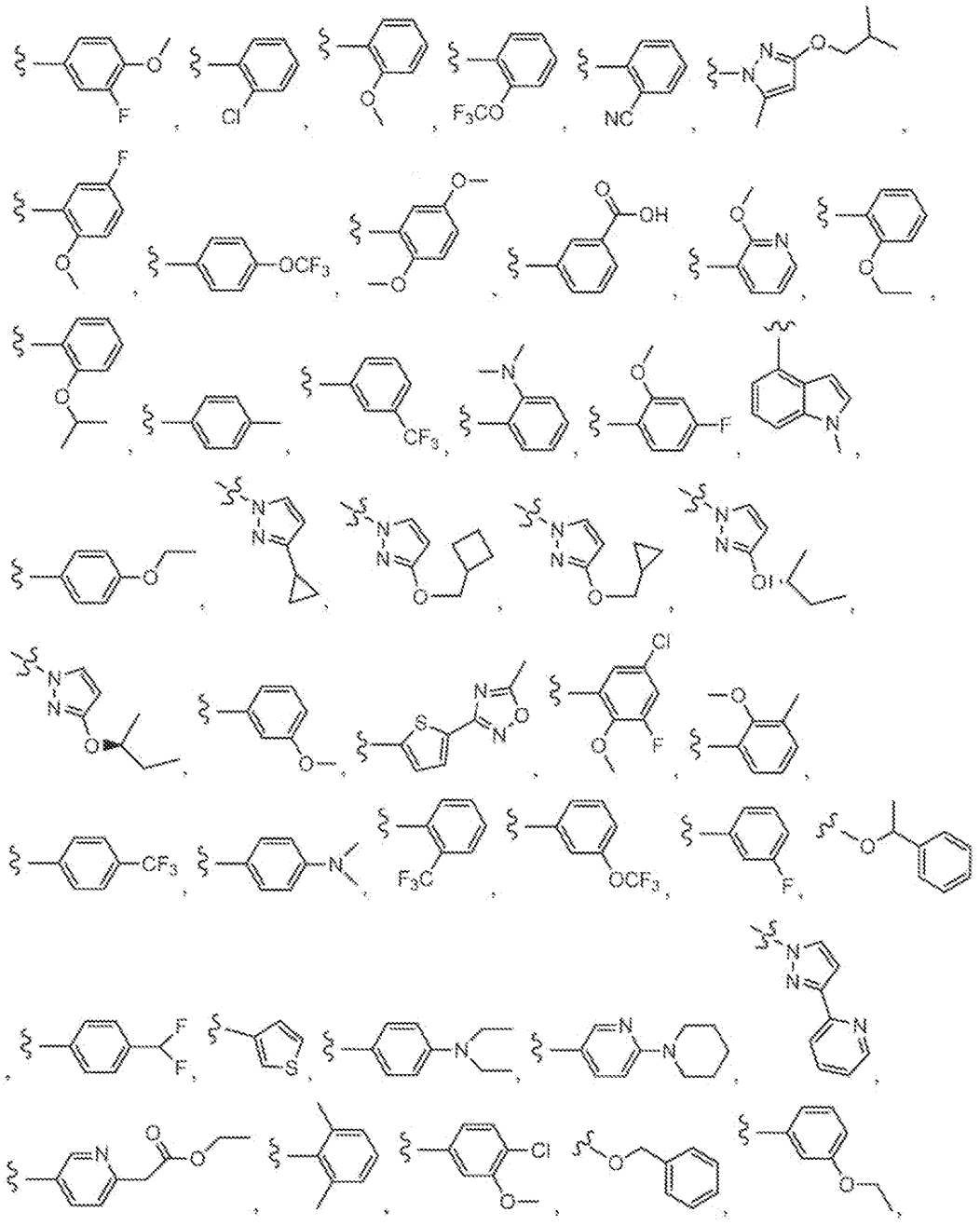
È anche descritto che il composto di formula Ib-vi-2 possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

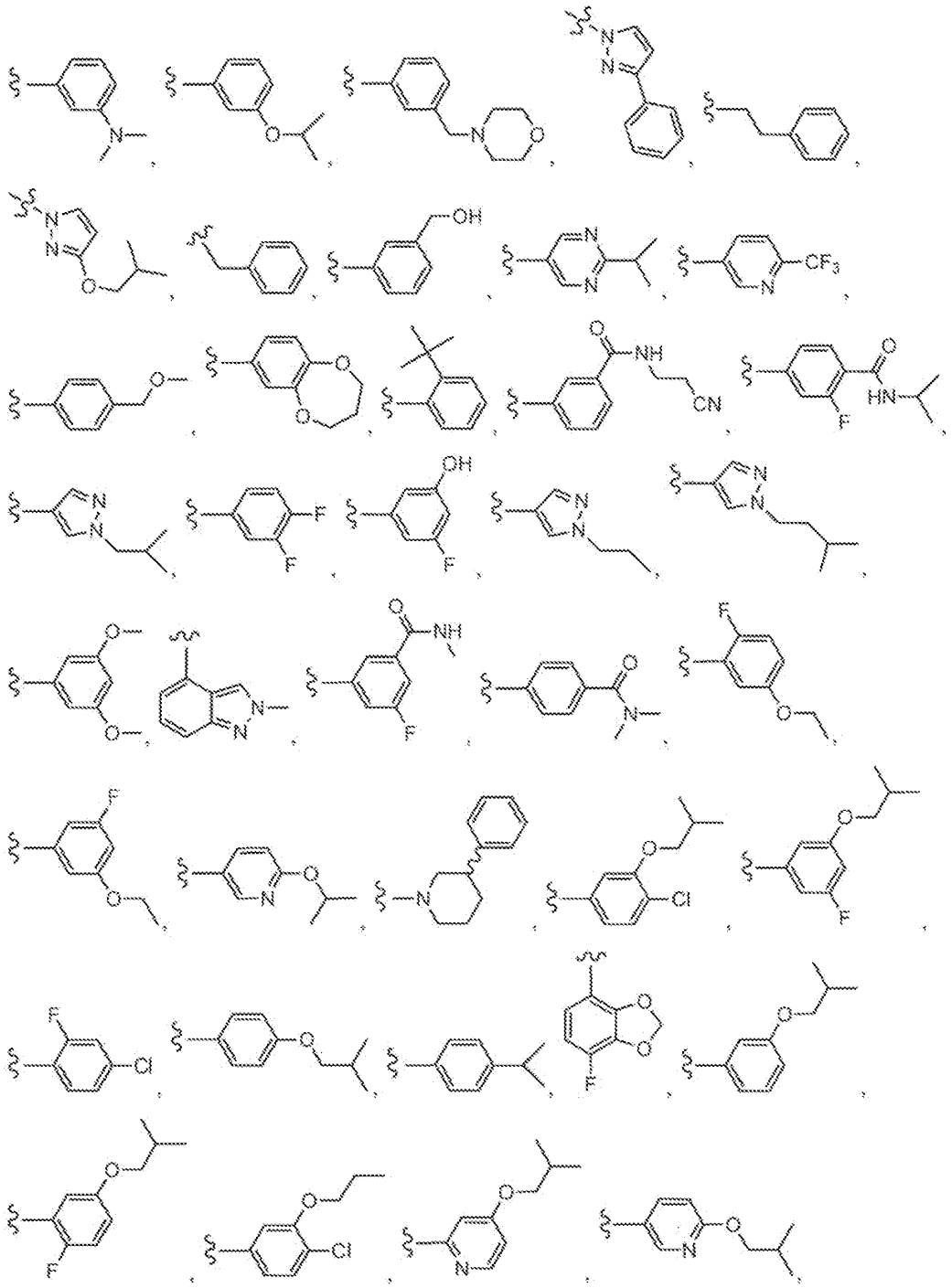
In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

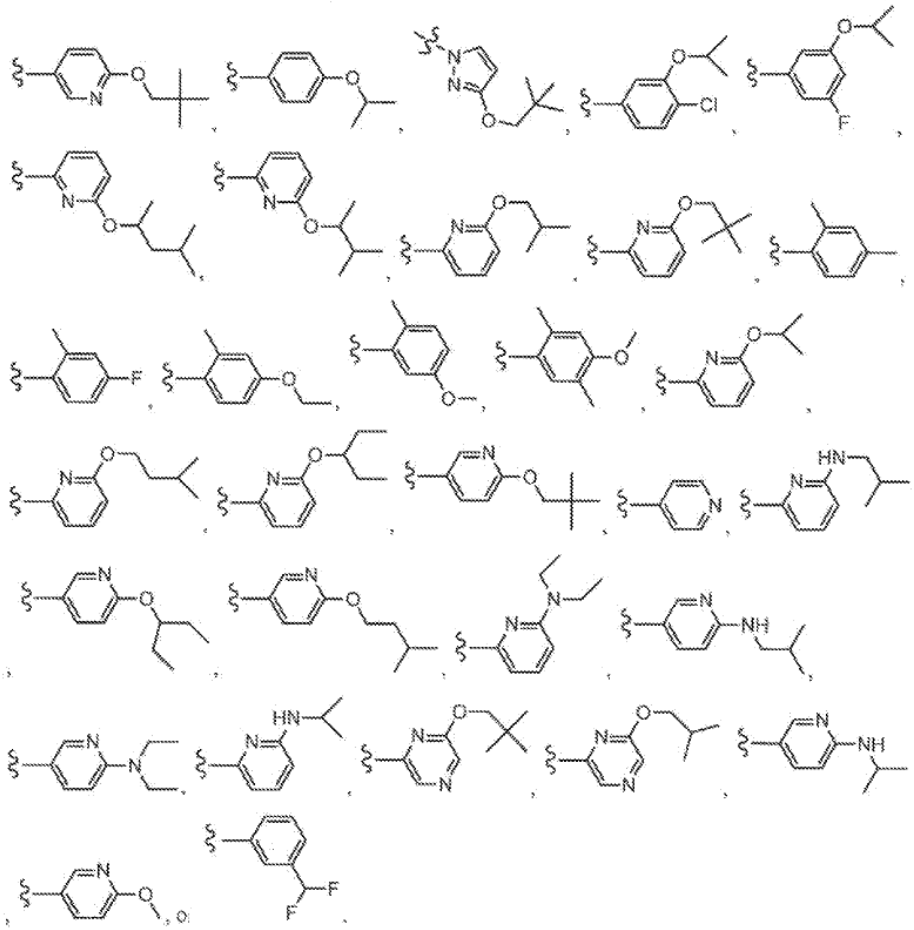
In alcune realizzazioni, R_1 è un fenile, tiofene, piridina, o pirazolo.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è



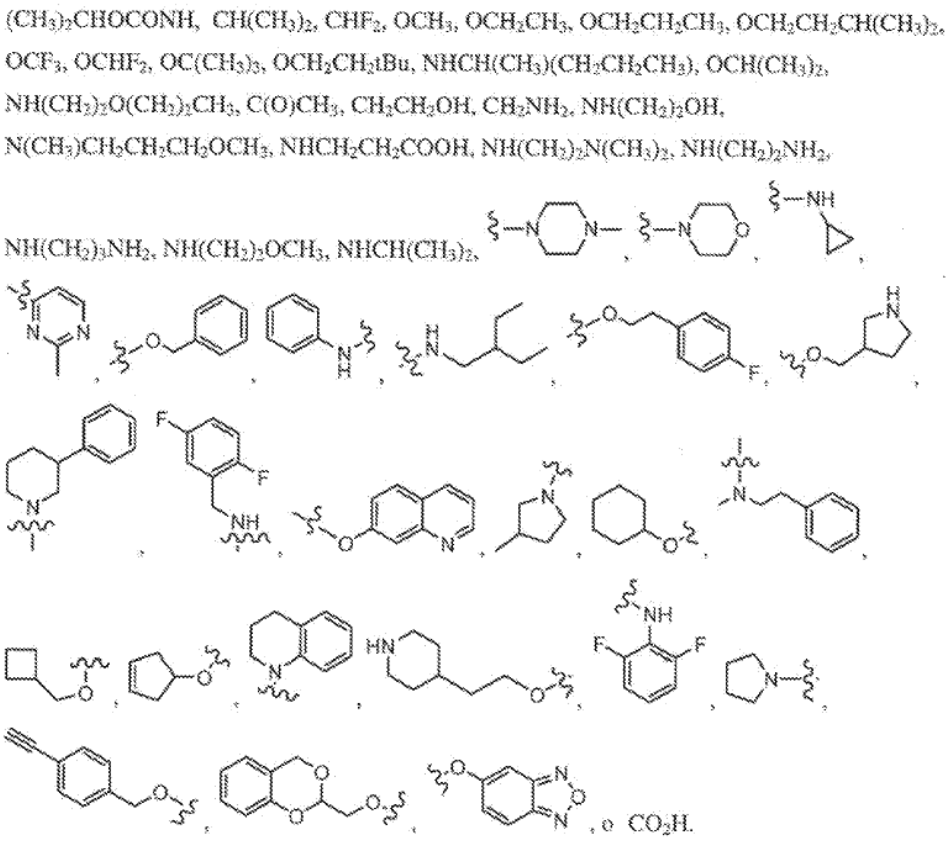






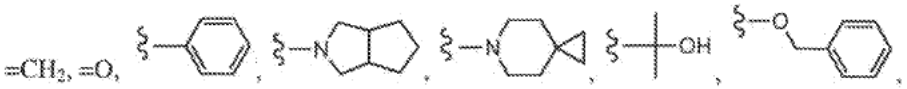
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

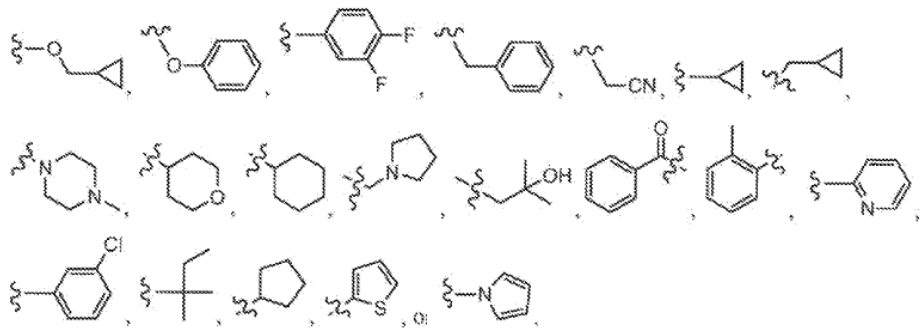
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

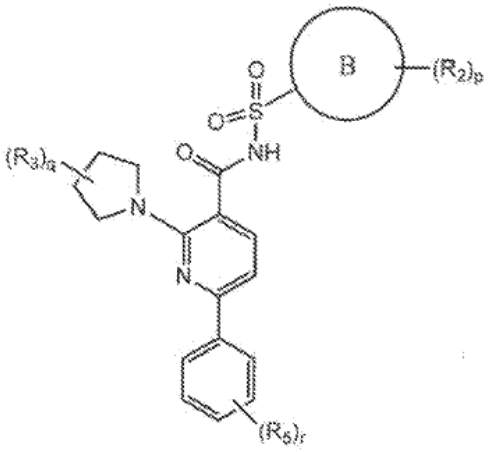




In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, R_3 è alchile, come metile, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-vii:



Ib-vii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui

fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_5 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

p è 0,1,2, o 3;

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5; e

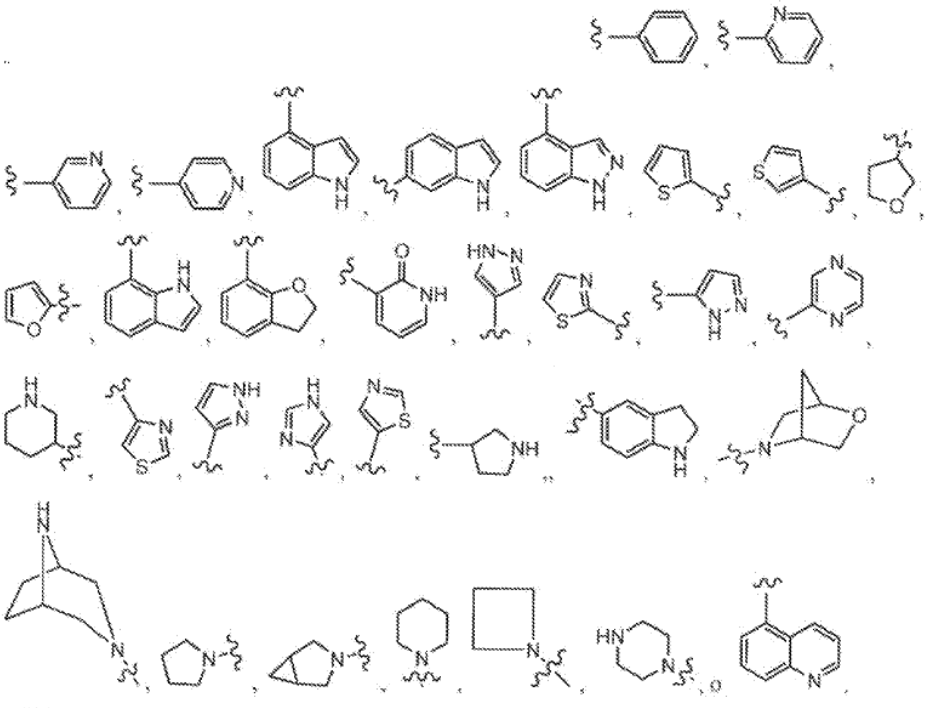
r è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-vii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina,

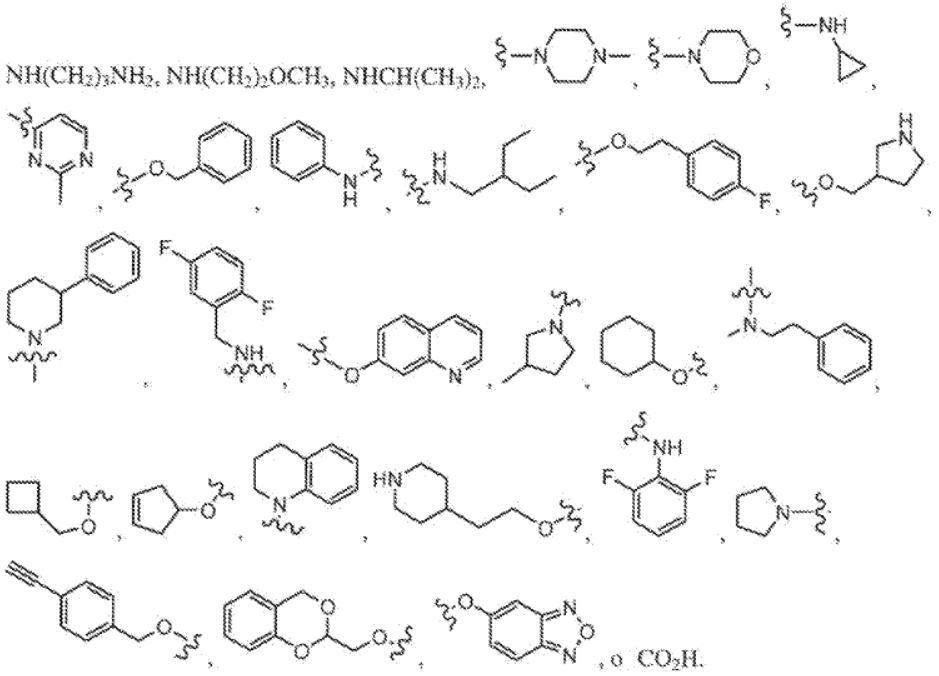
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti

di Tabella 1. Per esempio, anello B è



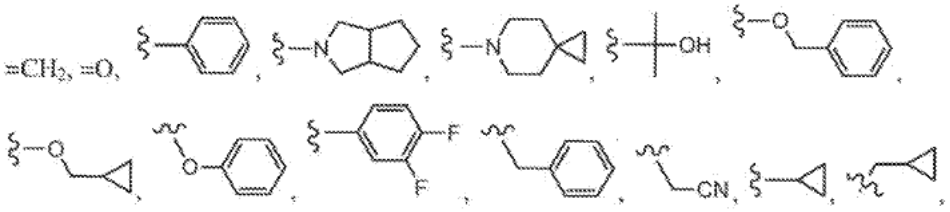
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

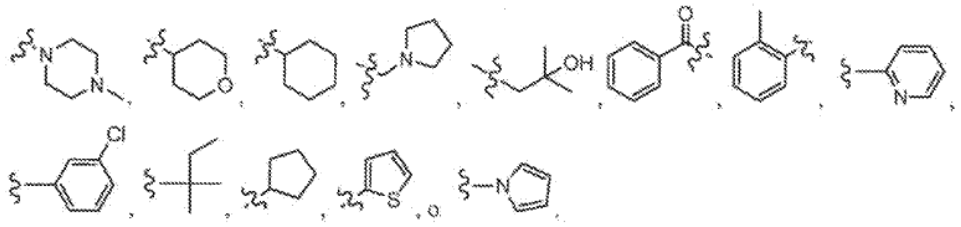
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

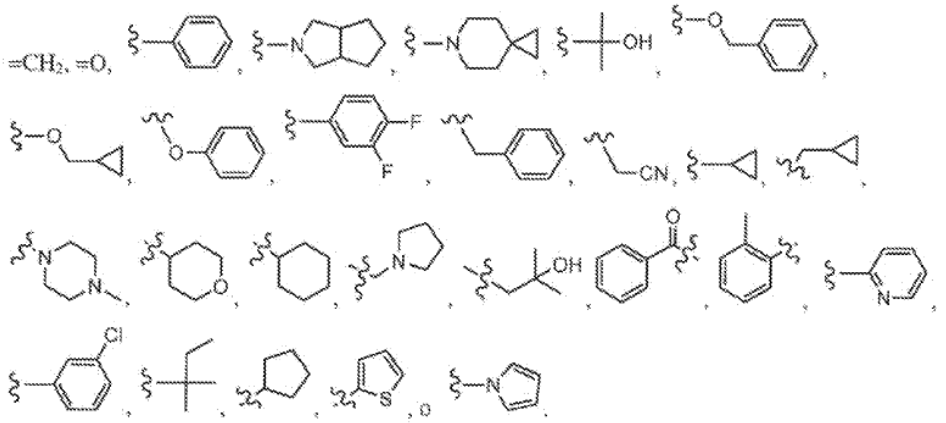




In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

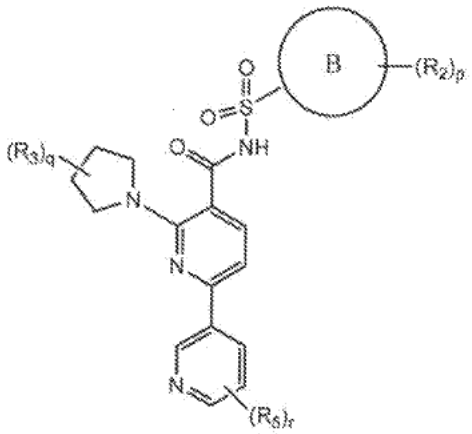
In alcune realizzazioni, R_5 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_5 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH2C(CH3)3, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, r è 0. In alcune realizzazioni, r è 1. In alcune realizzazioni, r è 2. In alcune realizzazioni, r è 3. In alcune realizzazioni, r è 4. In alcune realizzazioni, r è 5.

In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico o alchile, R_5 è alogeno o alcossile, r è 1 o 2, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile, R_3 è alchile, come metile, r è 1 o 2, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-viii:



IIb-viii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_3 è alogeno; CN; CO2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

o due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o $=O$;

R_4 è H; azide; CF3; CHF2; OR; CCH; CO2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-

C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_5 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

p è 0, 1,2, o 3;

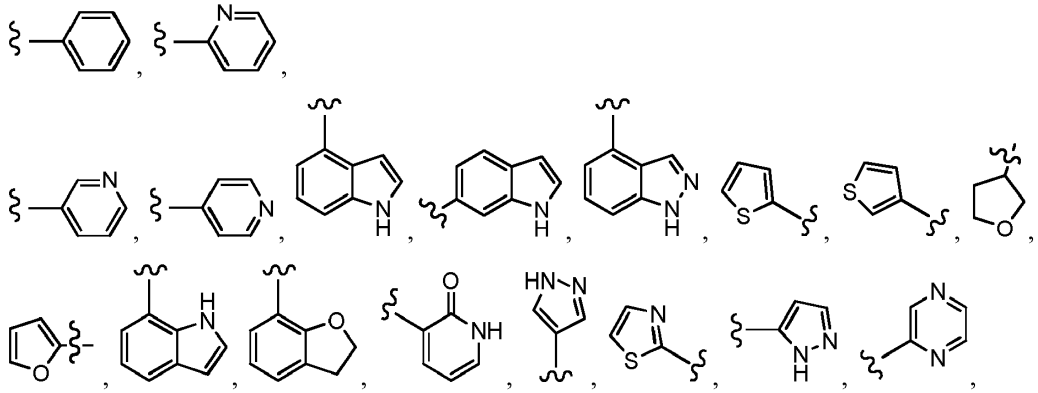
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5; e

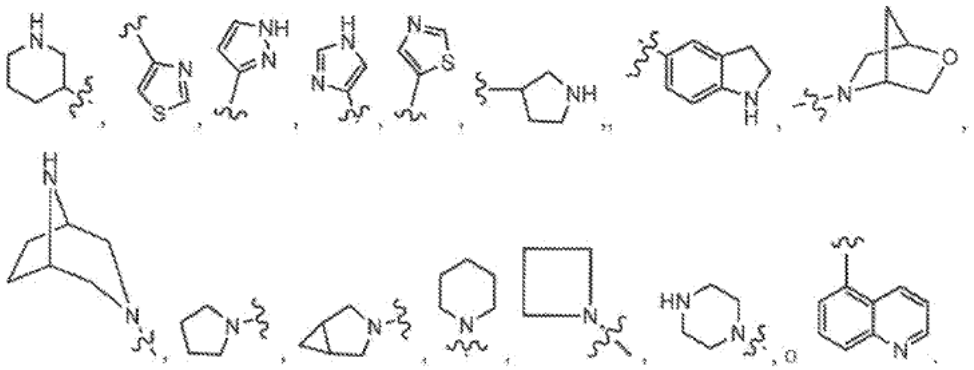
r è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-viii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

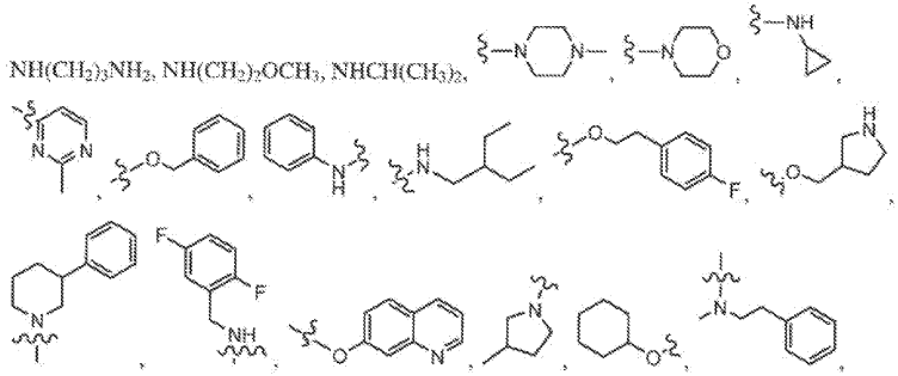
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

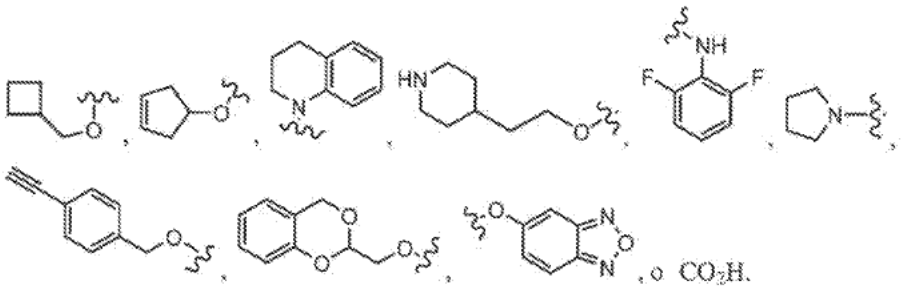




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

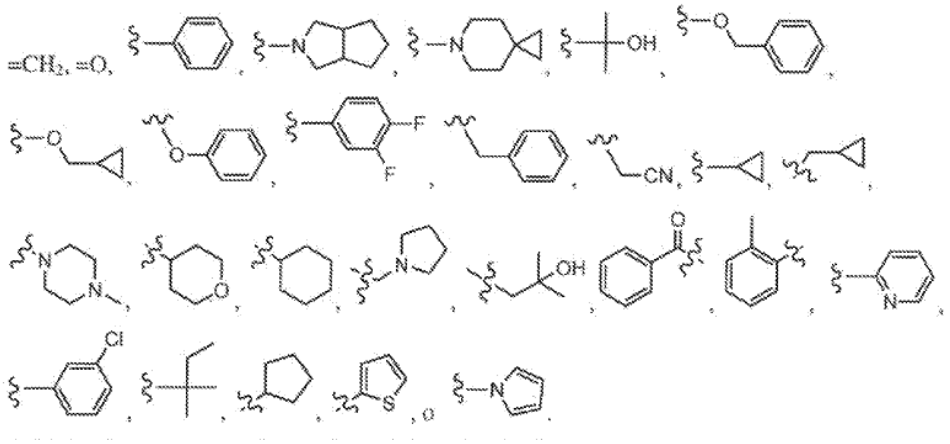
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

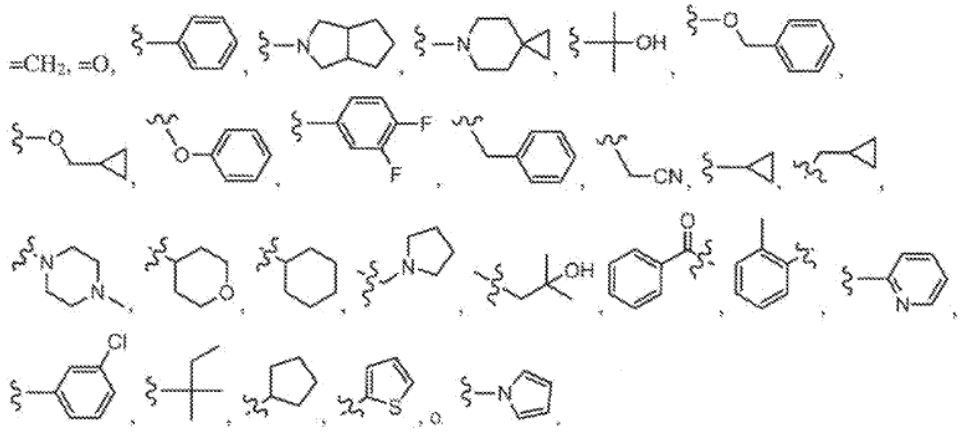


In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, R_5 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_5 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH2C(CH3)3, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH,

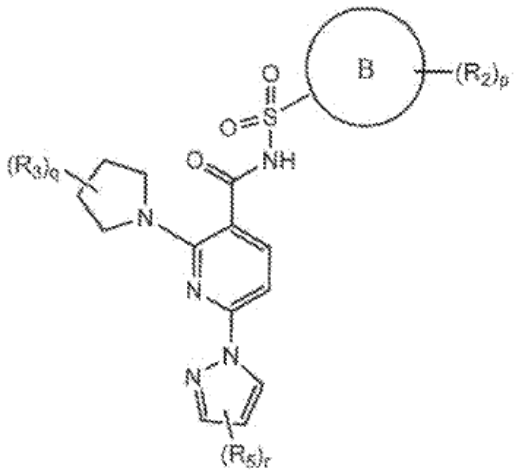
CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, r è 0. In alcune realizzazioni, r è 1. In alcune realizzazioni, r è 2. In alcune realizzazioni, r è 3. In alcune realizzazioni, r è 4. In alcune realizzazioni, r è 5.

In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico o alchile, R_5 è alogeno o alcossile, r è 1 o 2, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile, R_3 è alchile, come metile, r è 1 o 2, e q è 1, 2, 3, o 4.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta un composto di formula Ib-ix:



Ib-ix

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi

d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_5 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

p è 0, 1,2, o 3;

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5; e

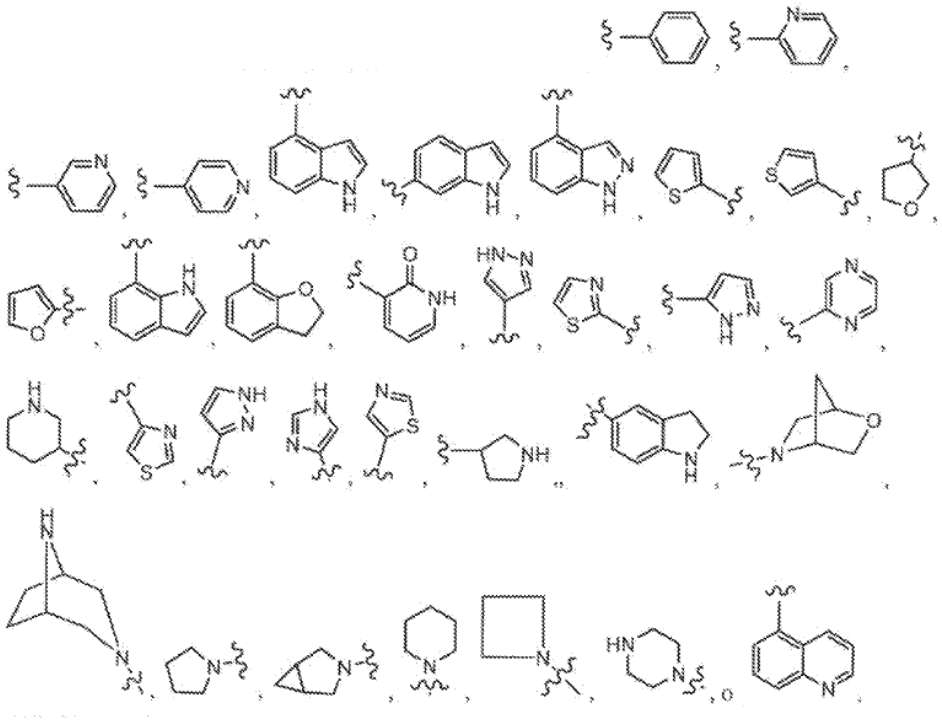
r è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ib-ix possa esistere come un profarmaco accettabile

farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridina-2(1H)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

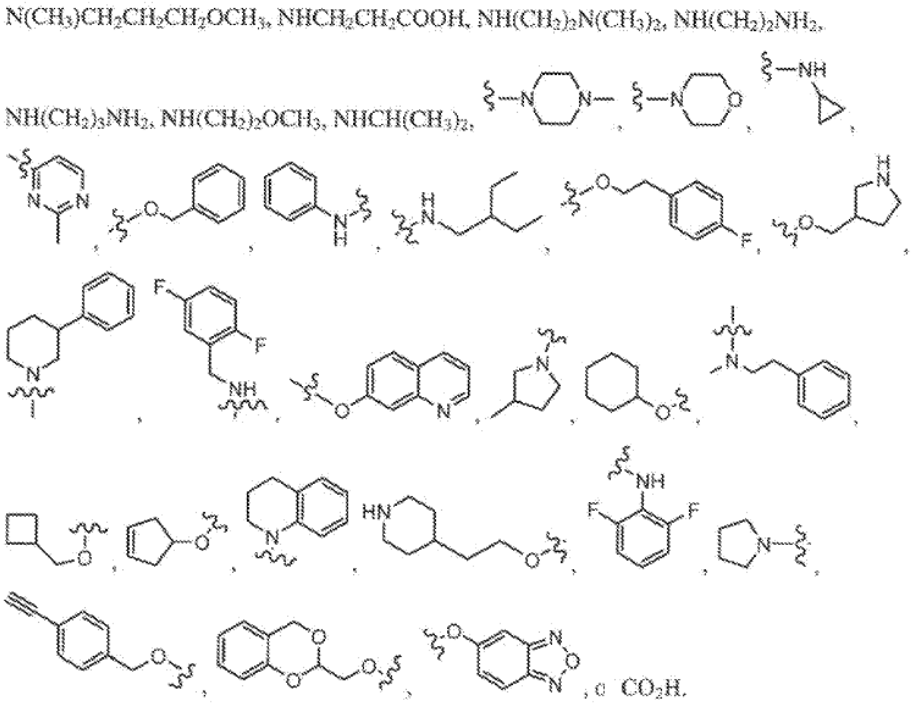
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

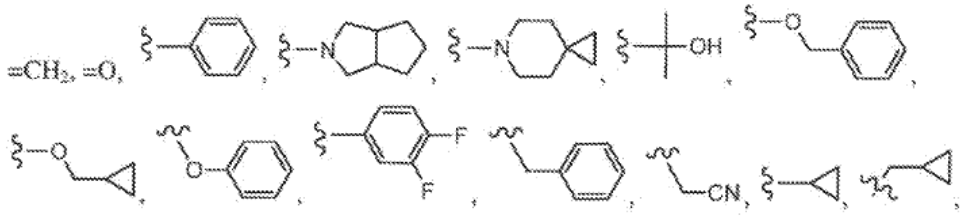
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3,

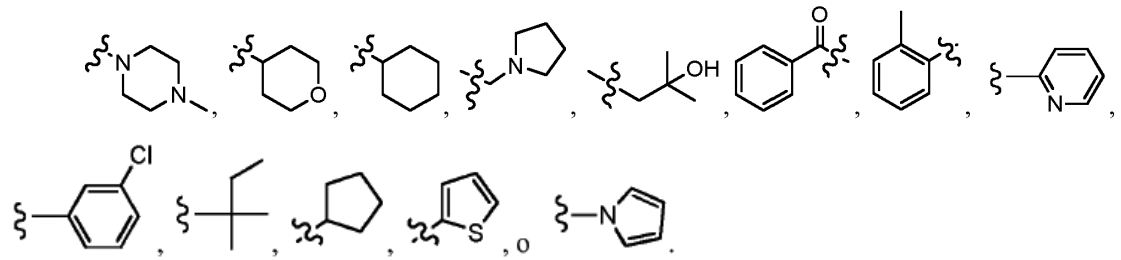
OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,

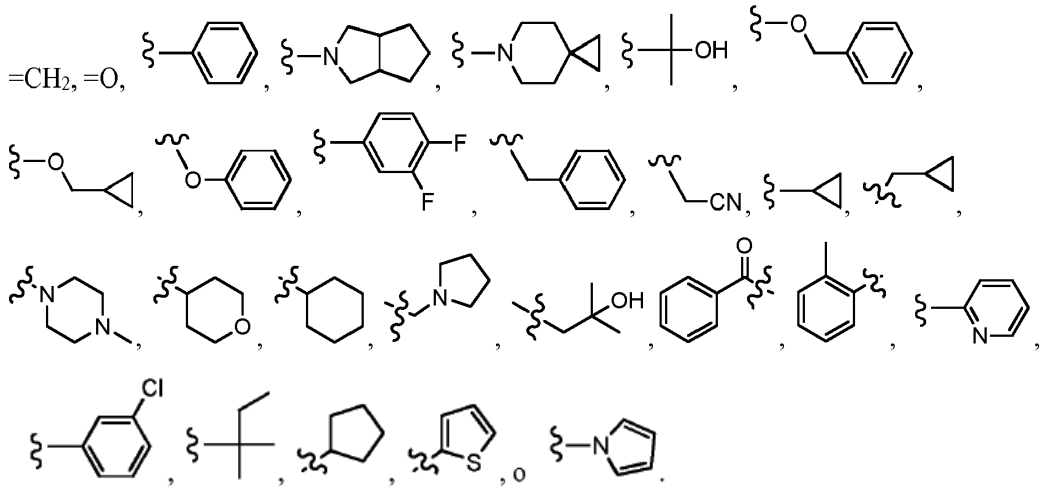




In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

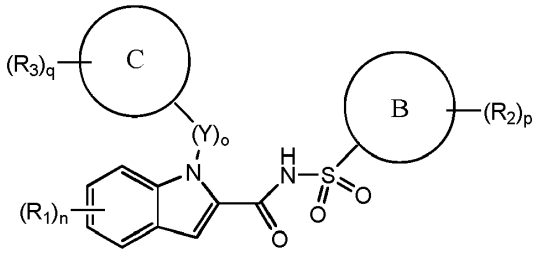
In alcune realizzazioni, R_5 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_5 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3, OH, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH_2C(CH_3)_3$ $OCH(CH_3)_2$, CO_2H, CO_2NH_2, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2, CO_2CH_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu, tBu,



In alcune realizzazioni, r è 0. In alcune realizzazioni, r è 1. In alcune realizzazioni, r è 2. In alcune realizzazioni, r è 3. In alcune realizzazioni, r è 4. In alcune realizzazioni, r è 5.

In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico o alchile, R_5 è alogeno o alcossile, r è 1 o 2, e p è 0 o 1. In alcune realizzazioni, R_5 è alogeno o alcossile, R_3 è alchile, come metile, r è 1 o 2, e q è 1, 2, 3, o 4.

È anche descritto un composto di formula Ic:



Ic

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

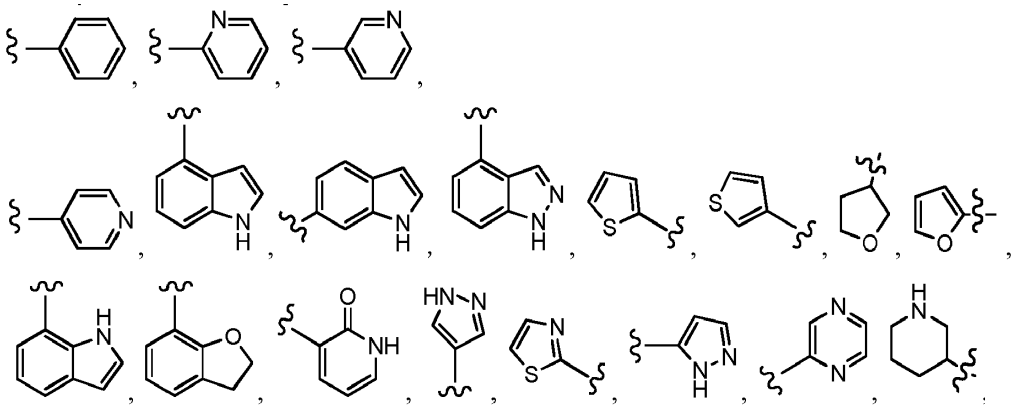
p è 0, 1, 2, o 3; e

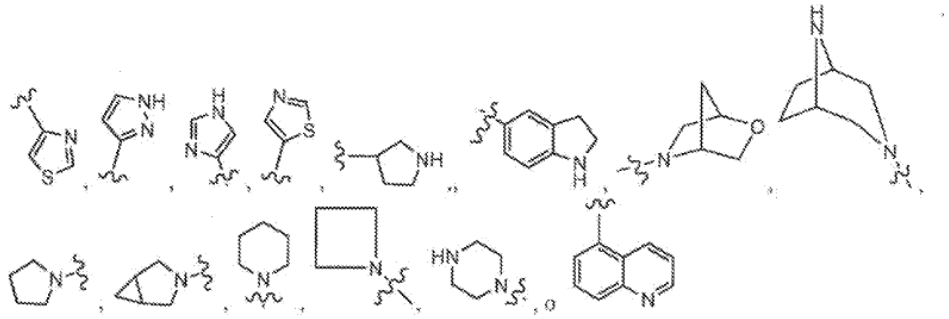
q è O, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ic possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

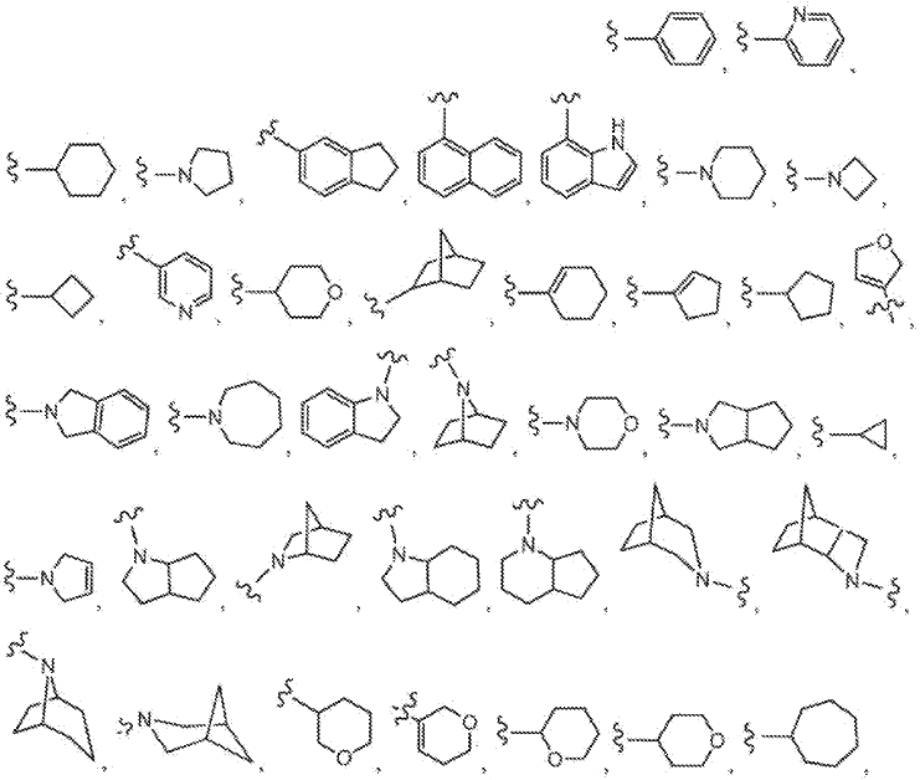
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

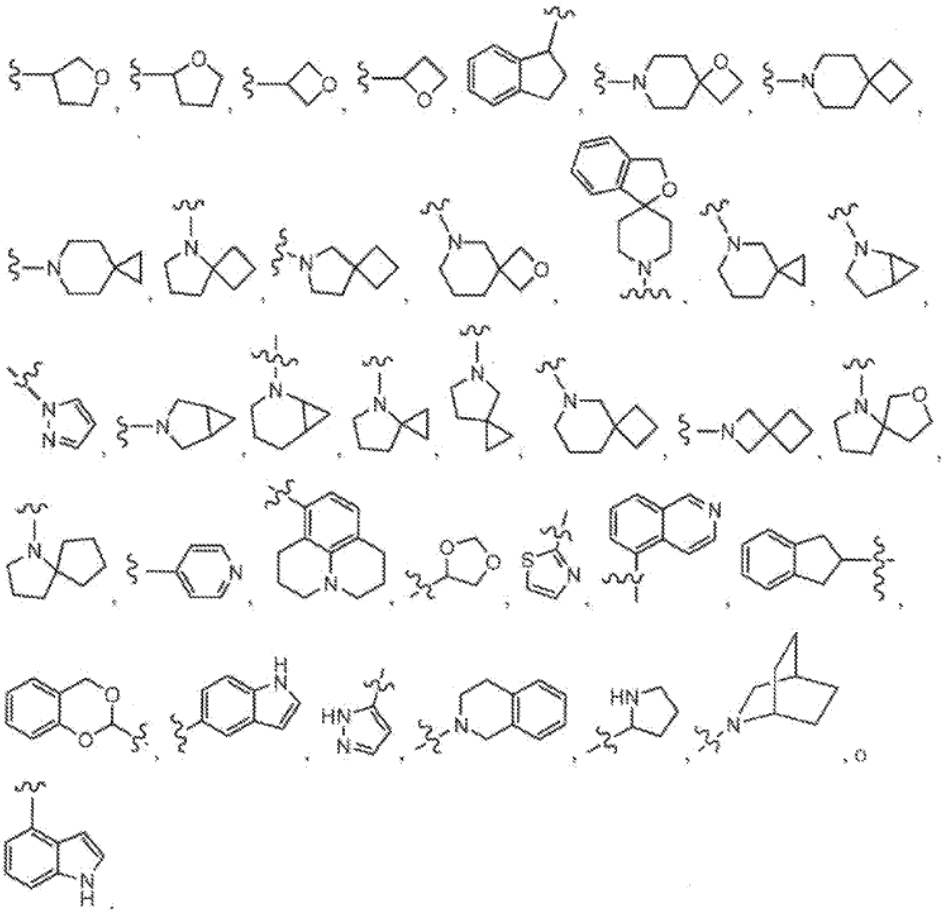




In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

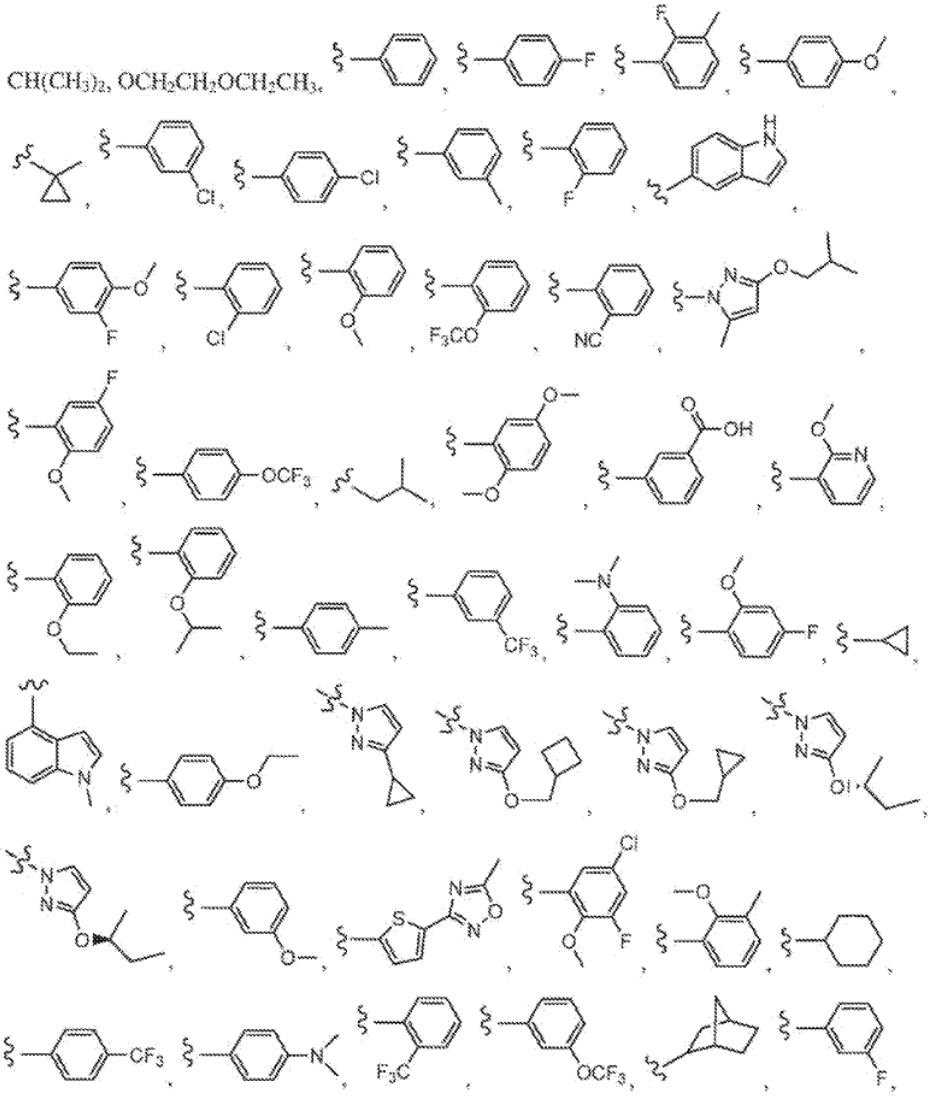


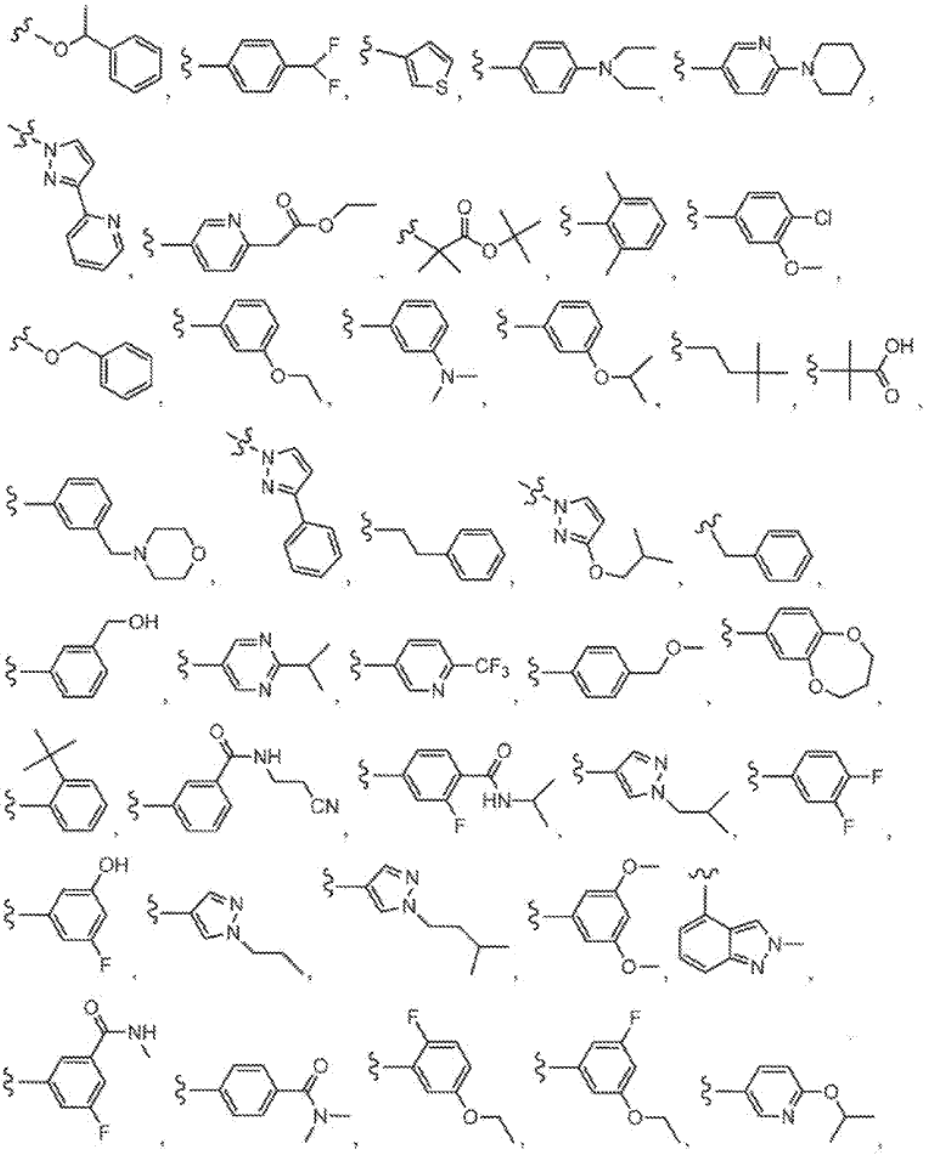


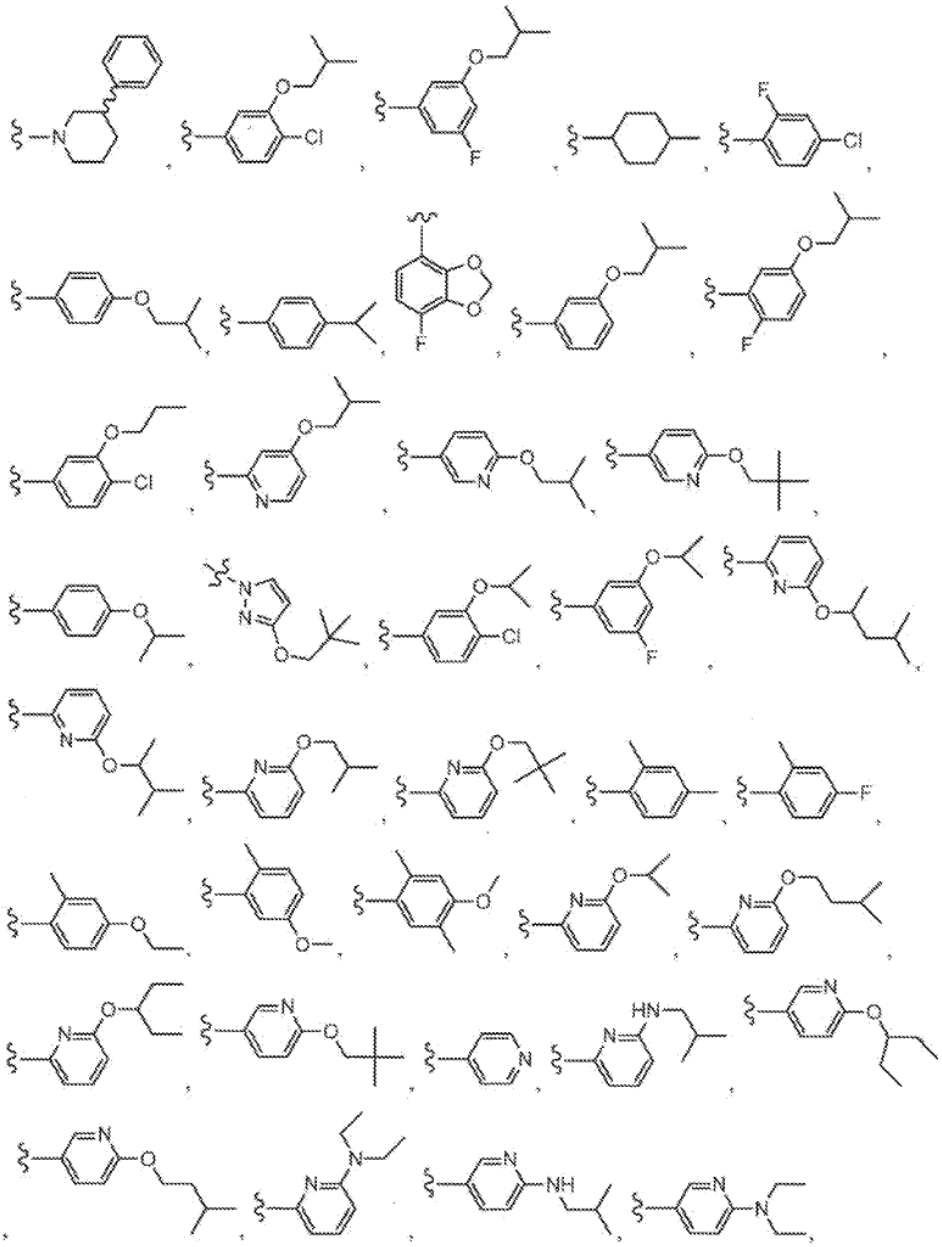
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

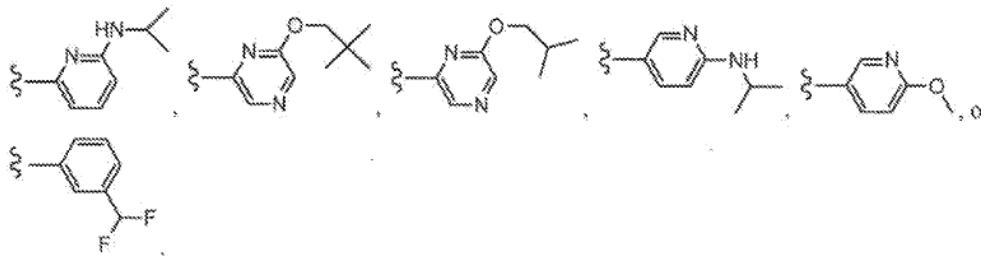
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,



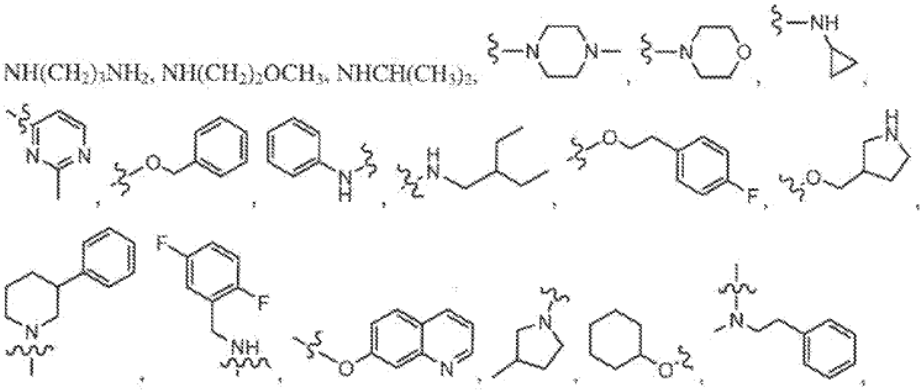


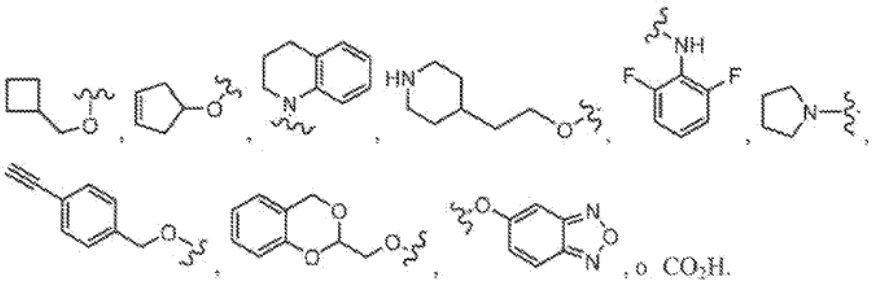




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO2 o NR.

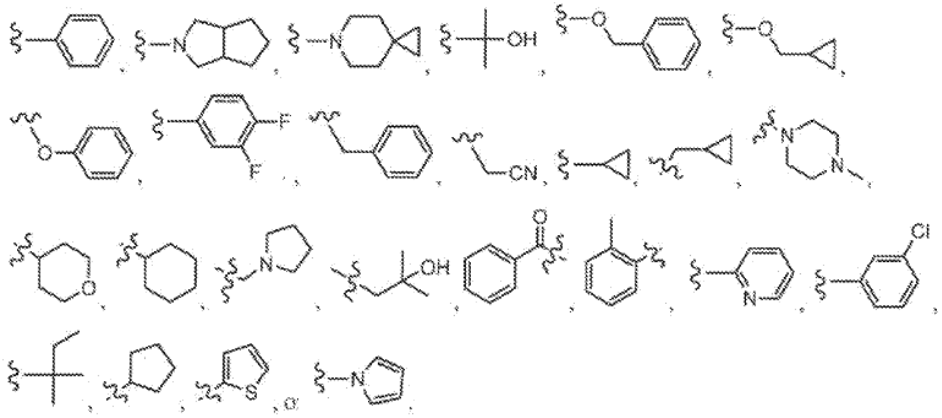
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,



In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

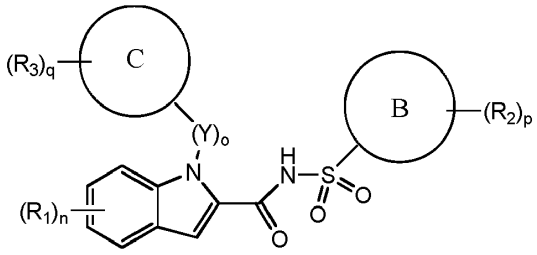
In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile. In alcune realizzazioni, anello C è fenile. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile. In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno. In alcune realizzazioni, R_1 è F. In alcune realizzazioni, R_1 è OCH_3. In alcune realizzazioni R_2 è gruppo amminico. In alcune realizzazioni, R_3 è CH_3. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico e R_3 è CH_3. In alcune realizzazioni, Y è CH_3. In alcune realizzazioni,

Y è O. In alcune realizzazioni, R_1 è F, R_2 è gruppo amminico, R_3 è CH_3, e Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, R_1 è F, R_2 è gruppo amminico, R_3 è CH_3, e Y è O.

È anche descritto un composto di formula Ic-i:



Ic-i

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello

sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

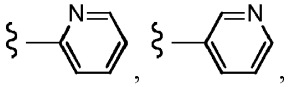
p è 0, 1, 2, o 3; e

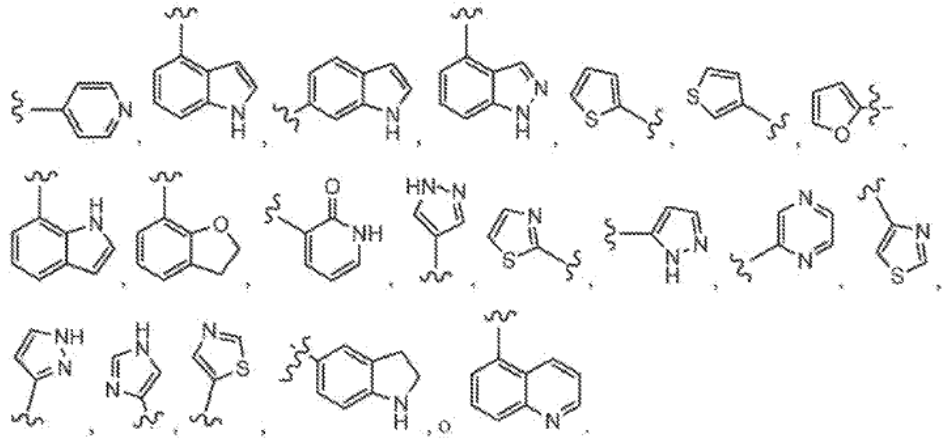
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Ic-i possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

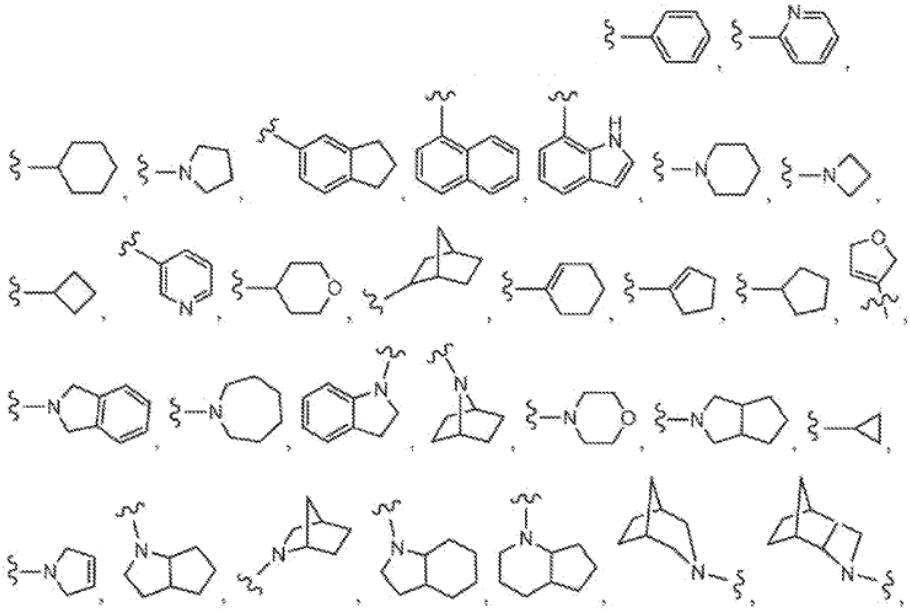
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è ,

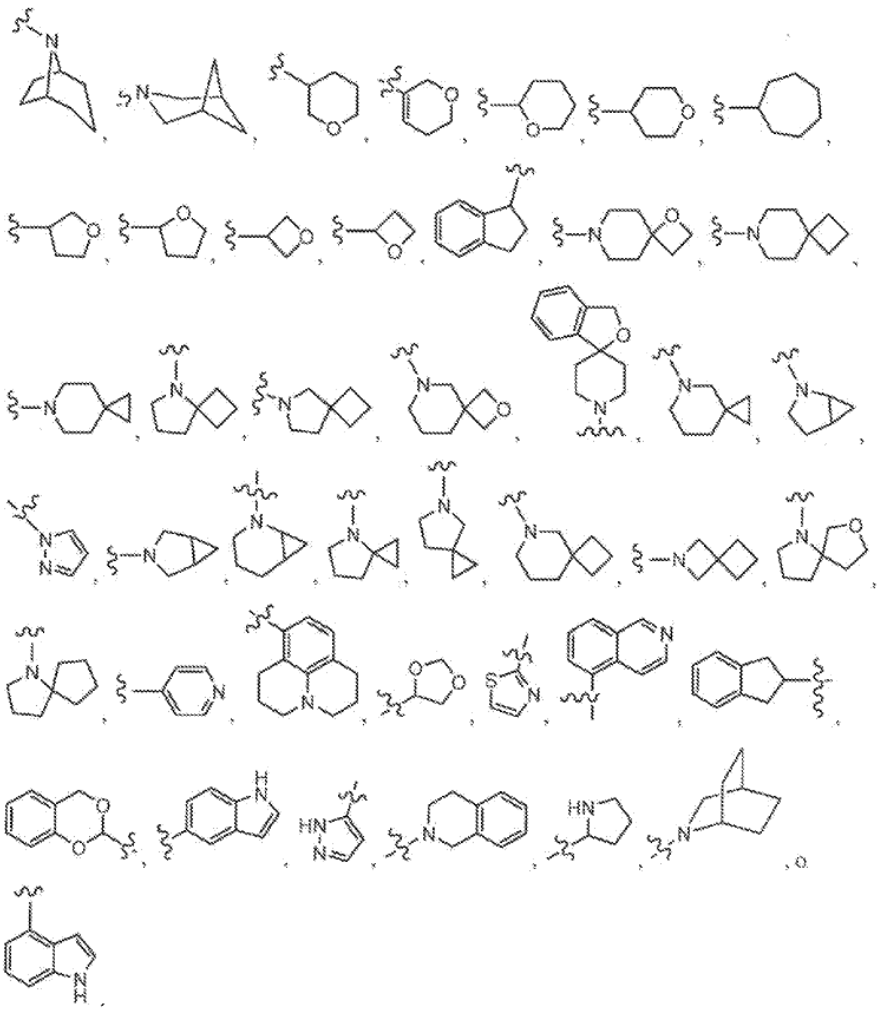




In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



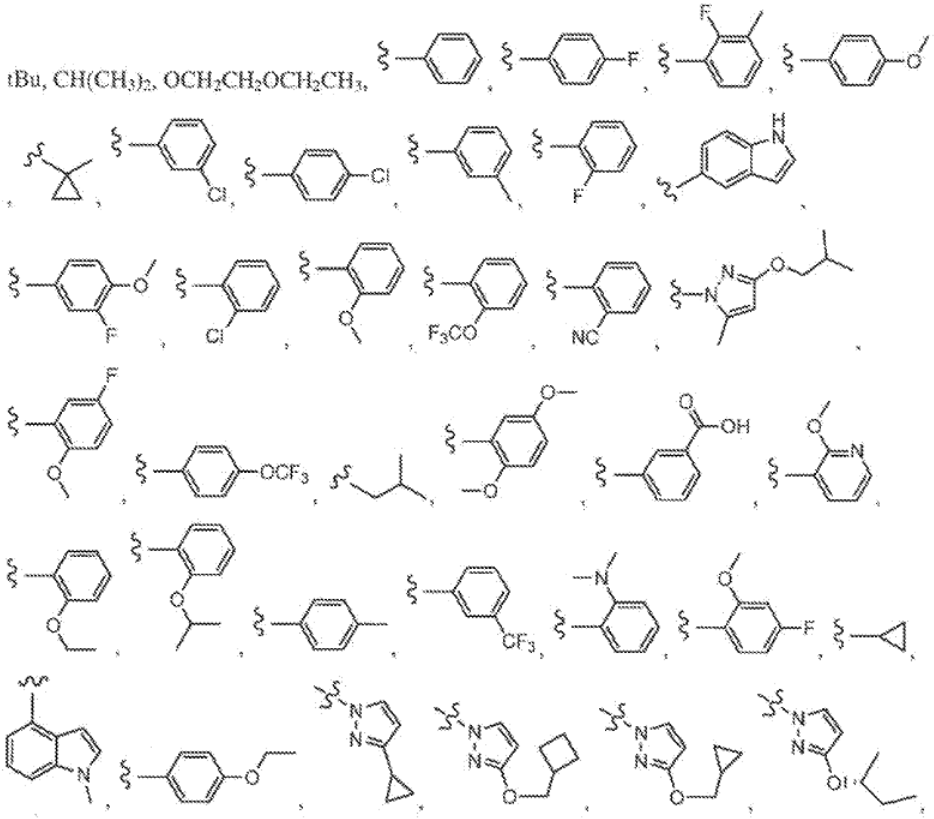


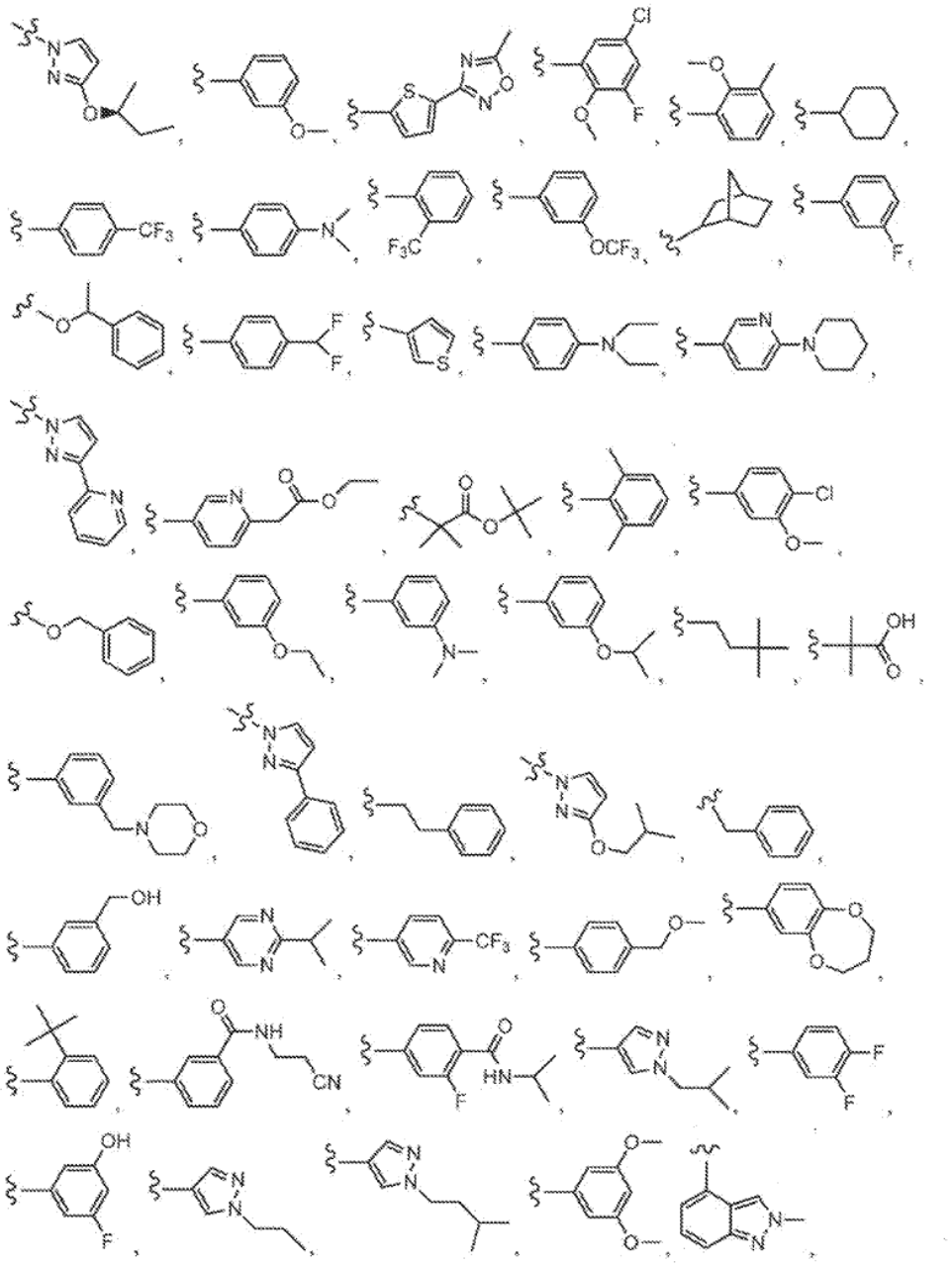
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

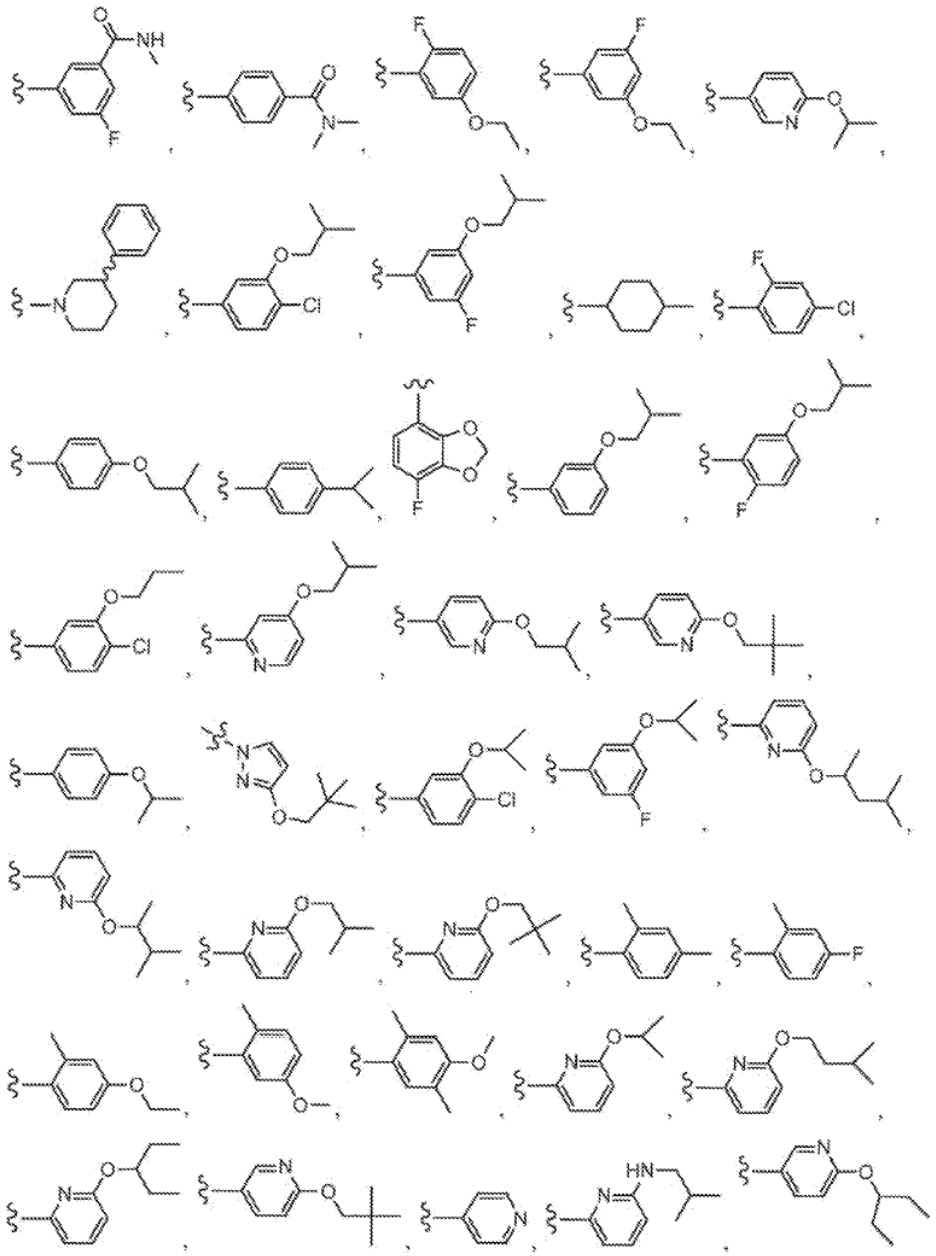
In alcune realizzazioni, R1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico,

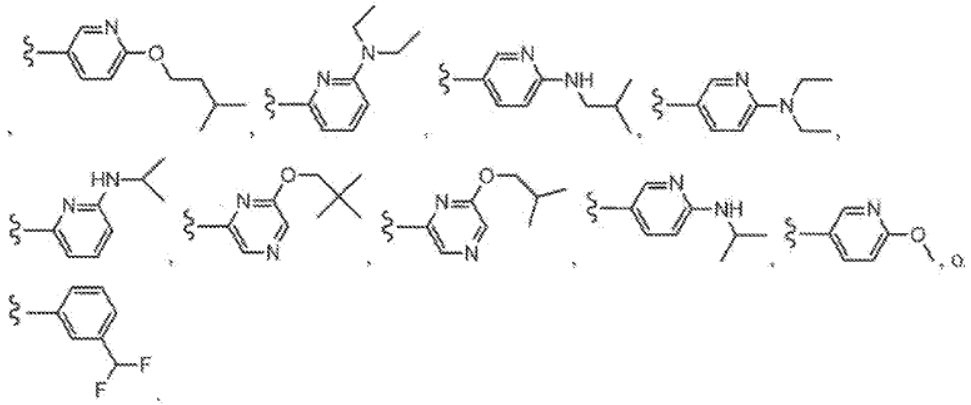
C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3,



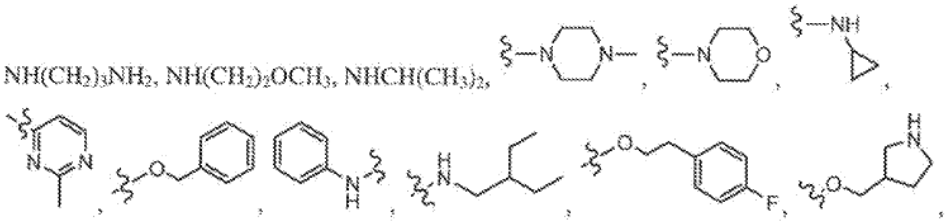


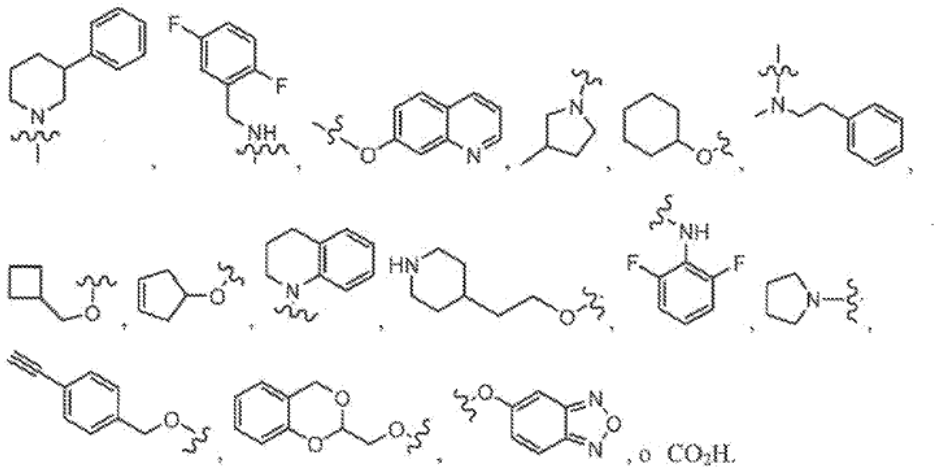




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

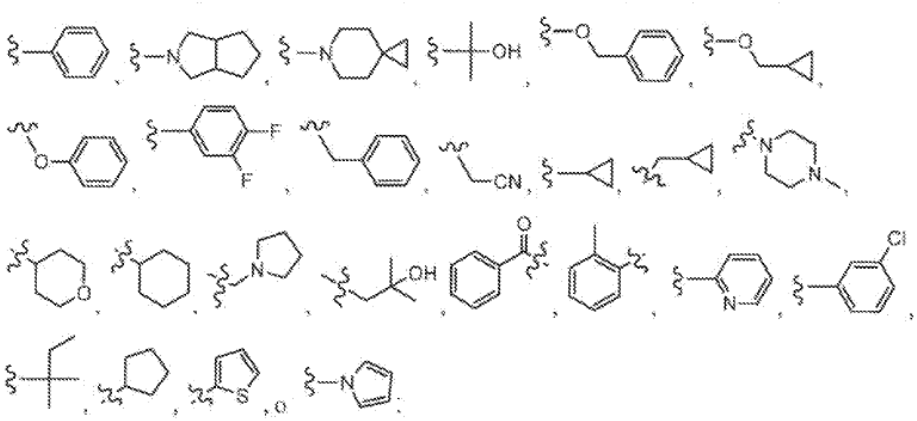
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,





In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,

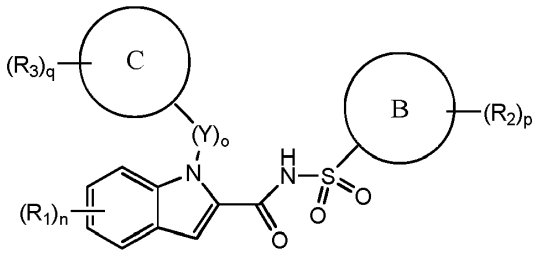


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Ic-ii:



Ic-ii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui

qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0,1, 2, o 3; e

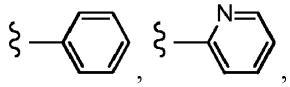
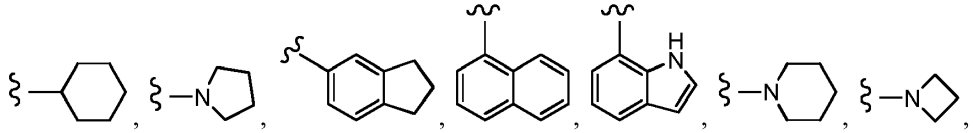
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

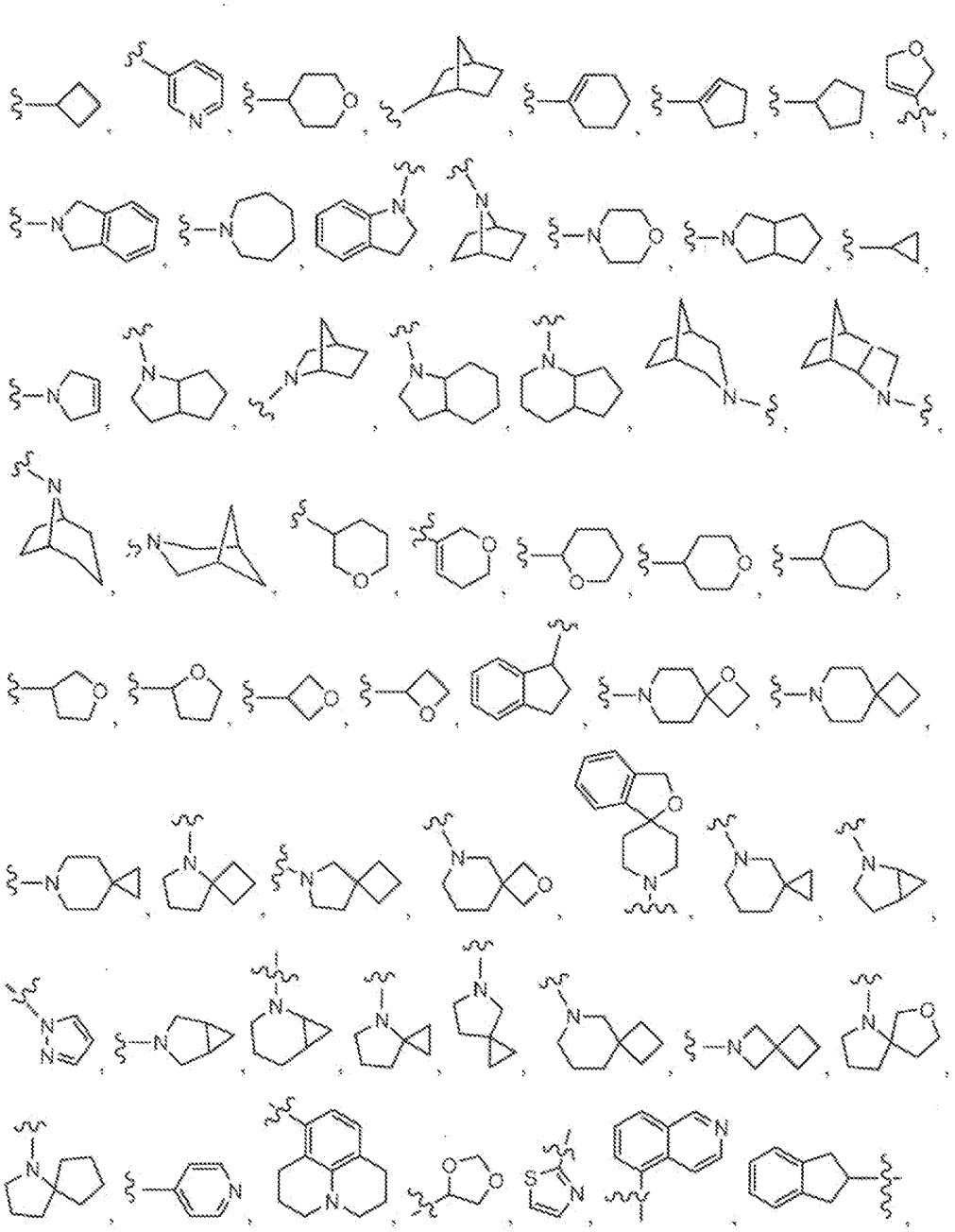
È anche descritto che il composto di formula Ic-ii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

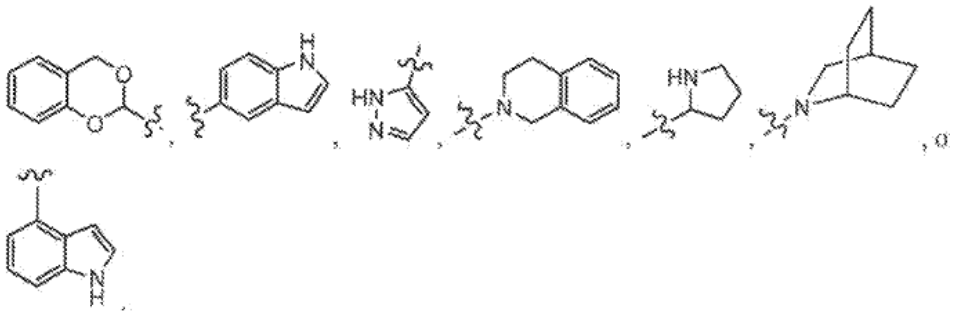
In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

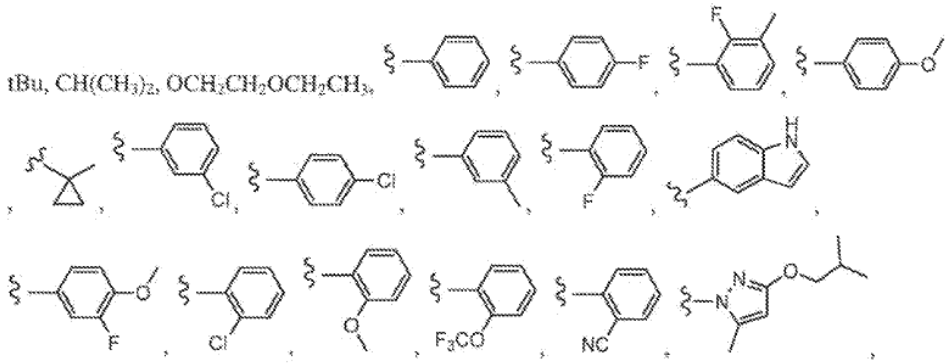


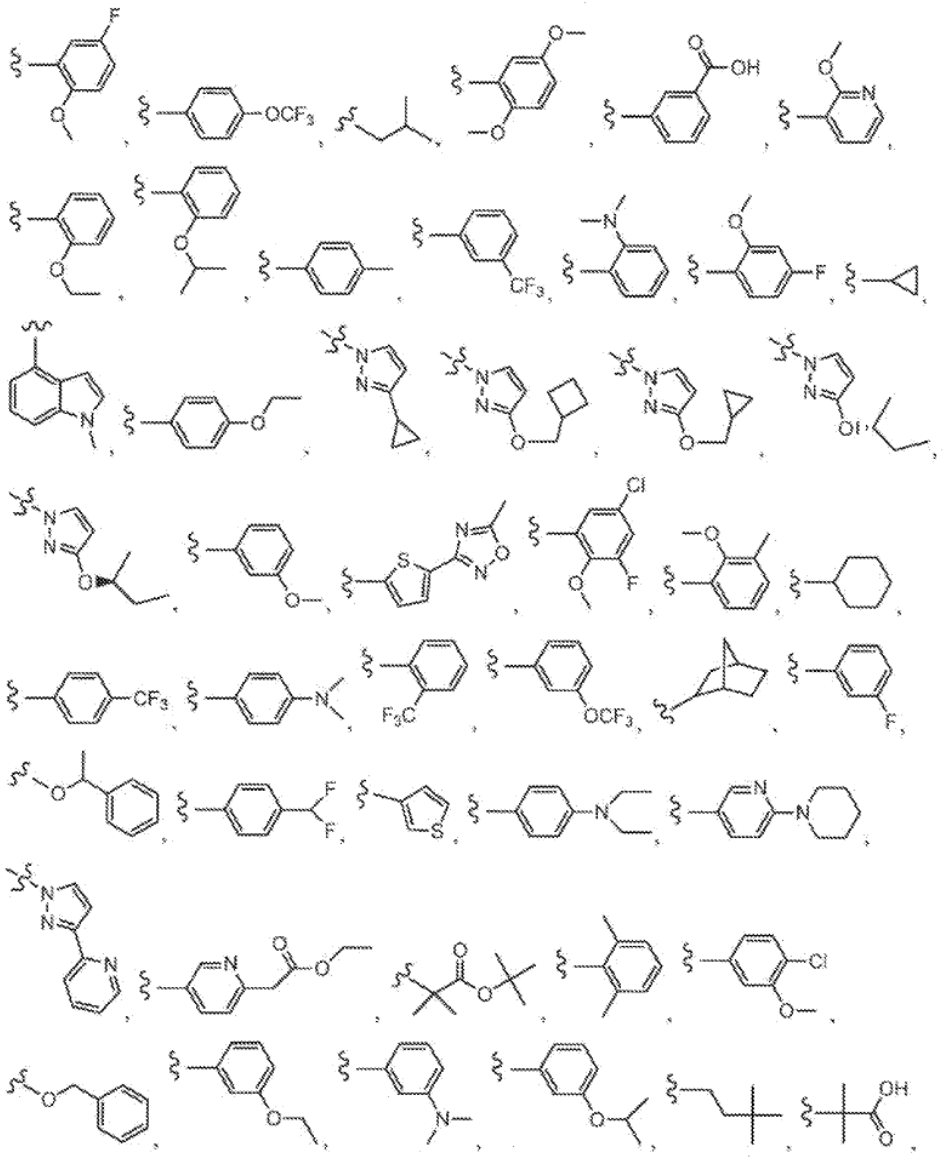


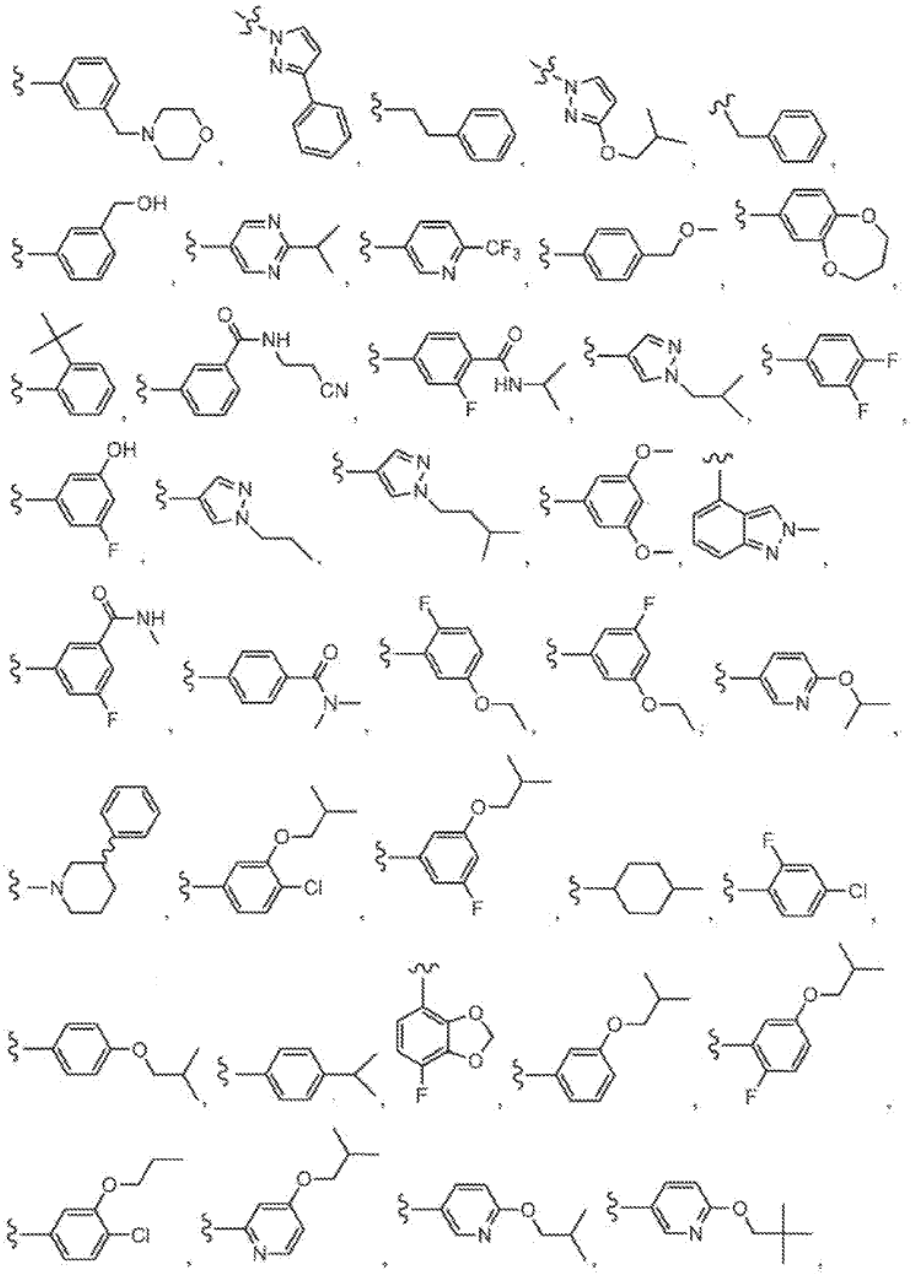
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

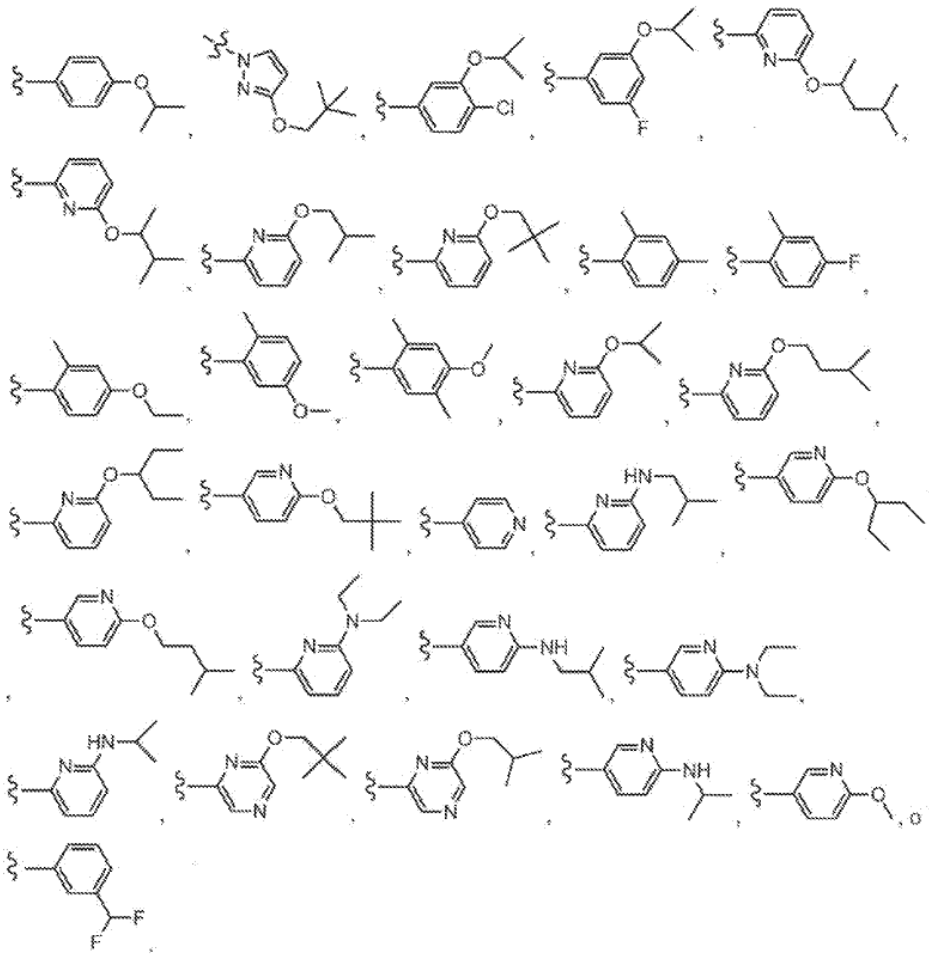
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R1 è R1 è CH3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3,





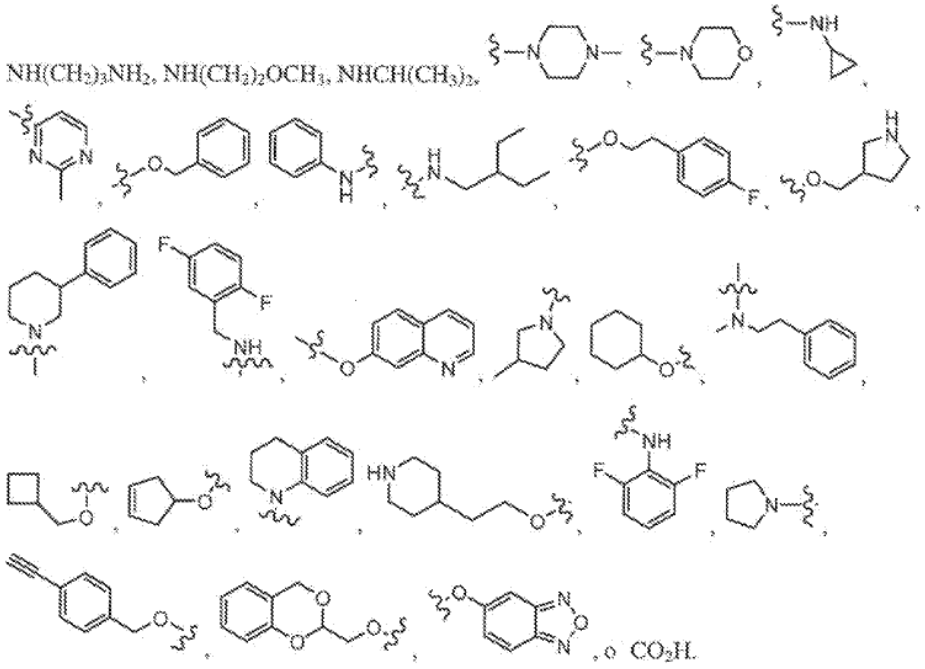




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

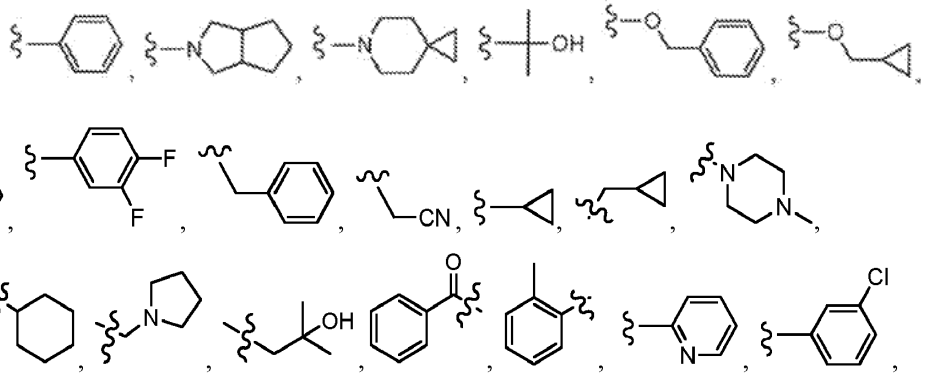
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu,

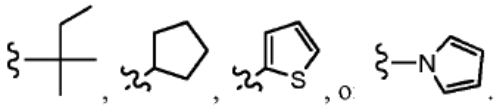
NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,



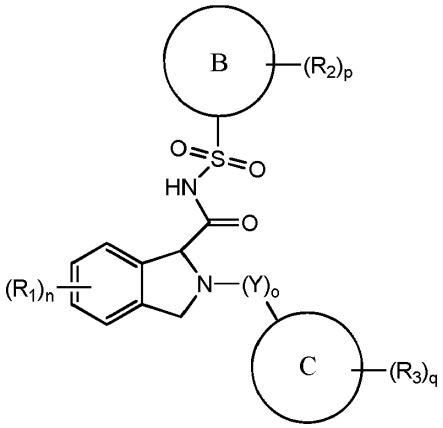


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Id:



Id

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; Cl-

C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

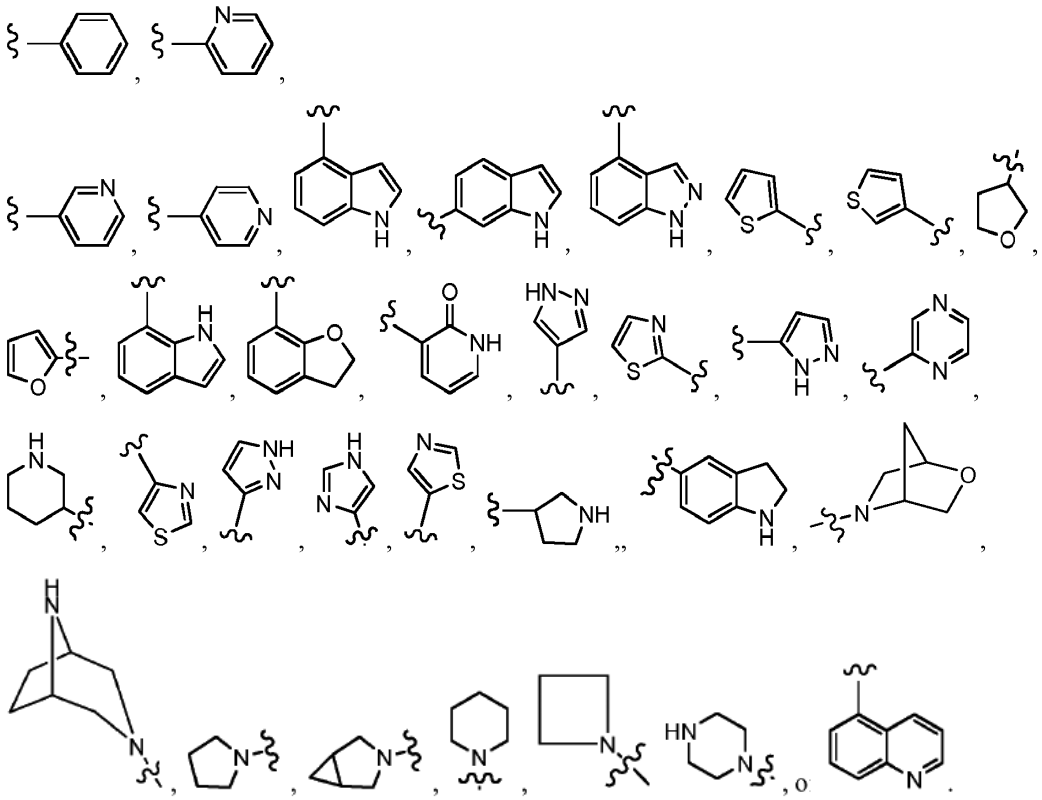
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Id possono esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

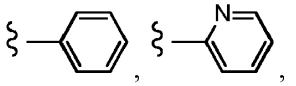
In alcune realizzazioni, anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

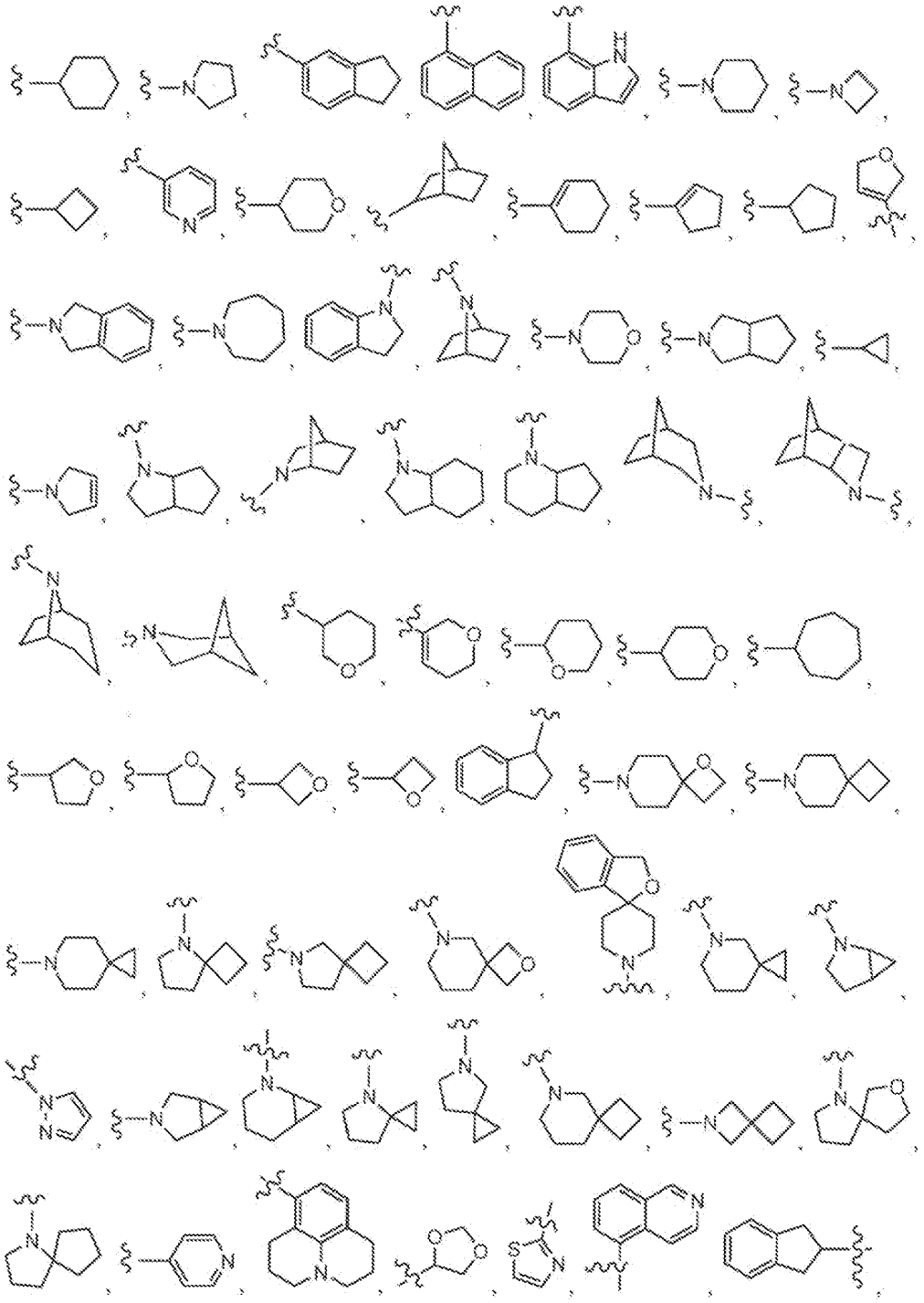
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è

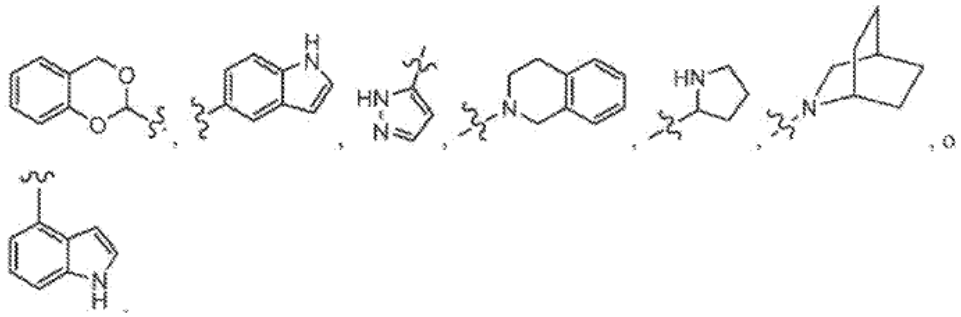


In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è



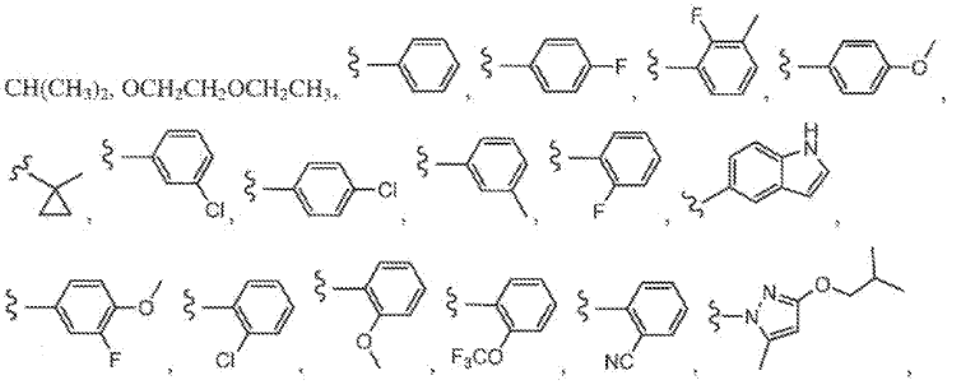


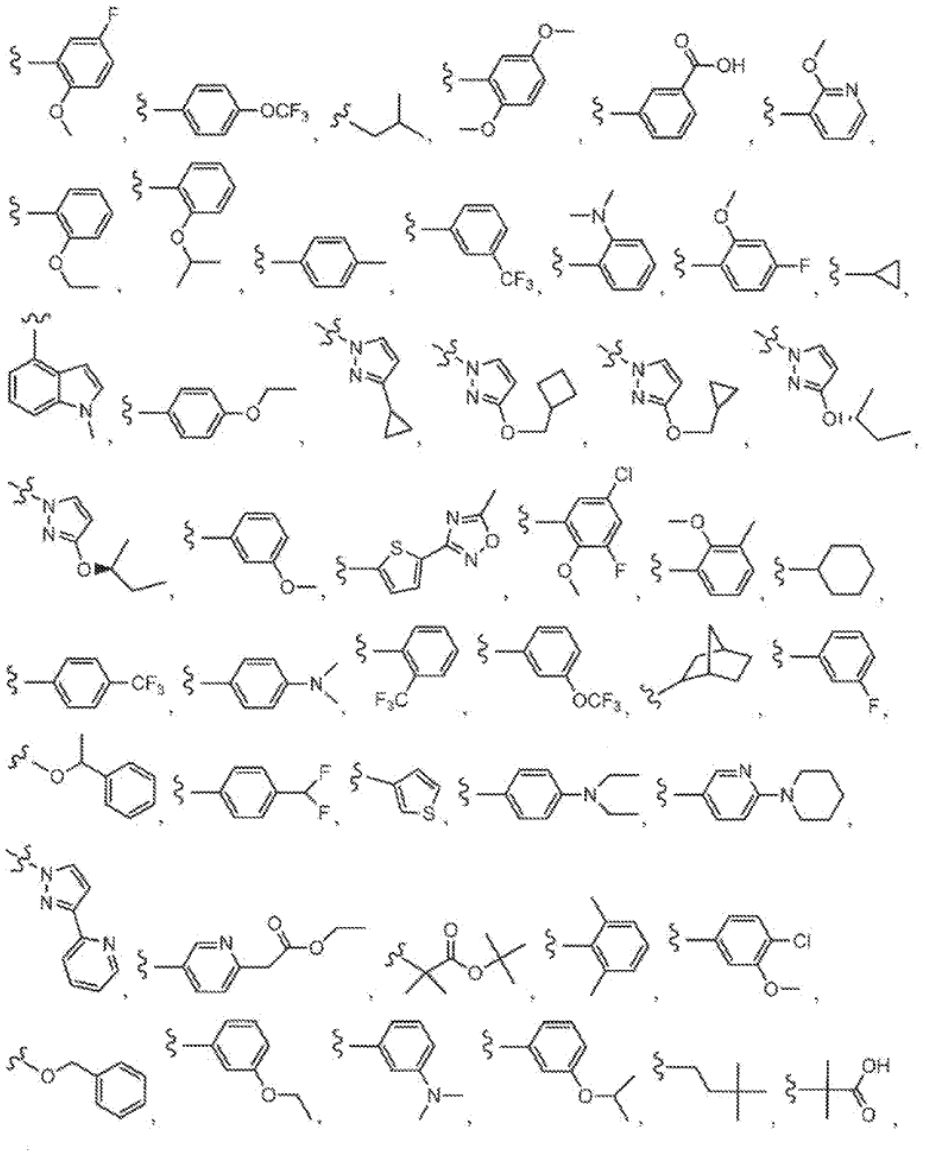


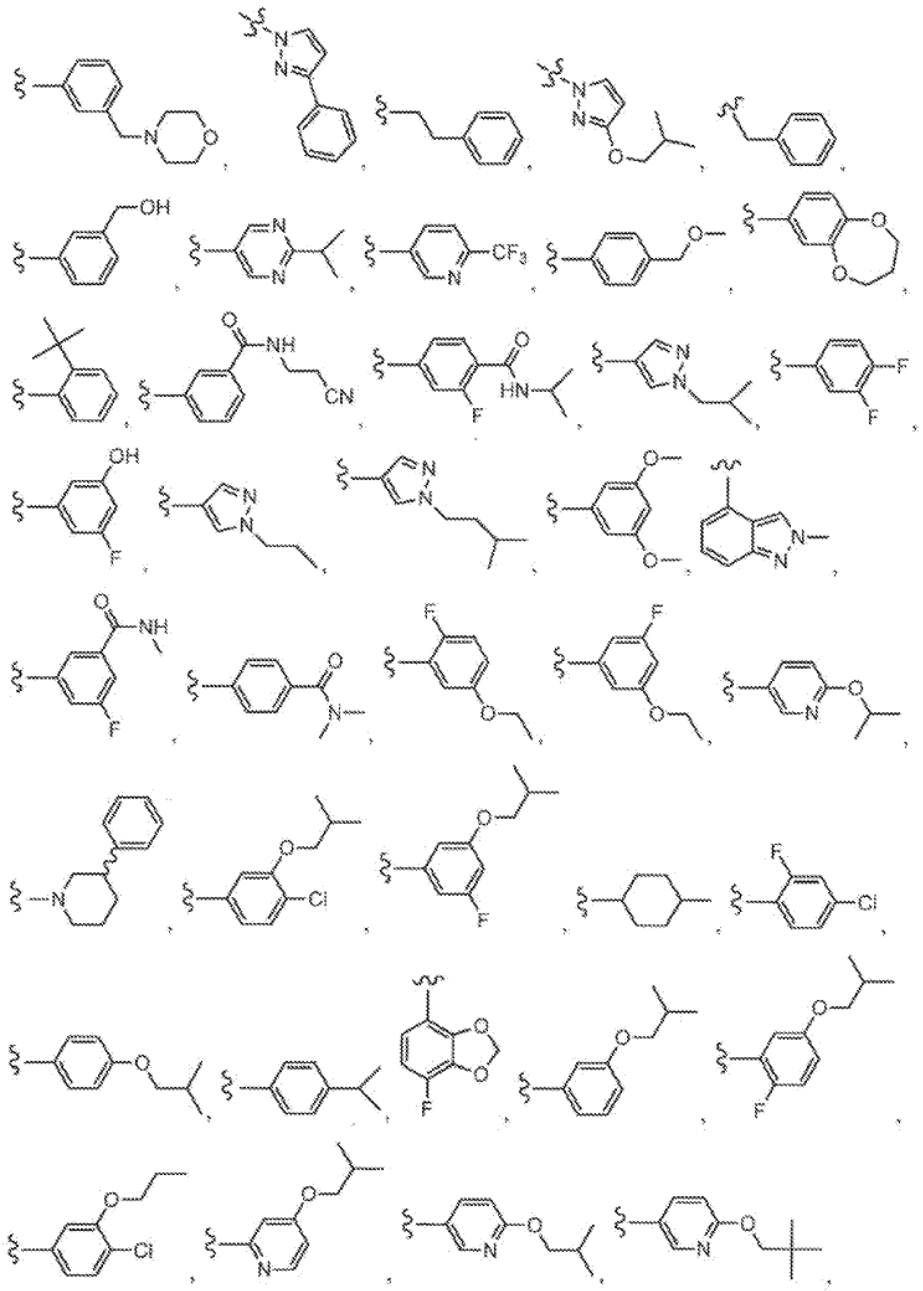
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

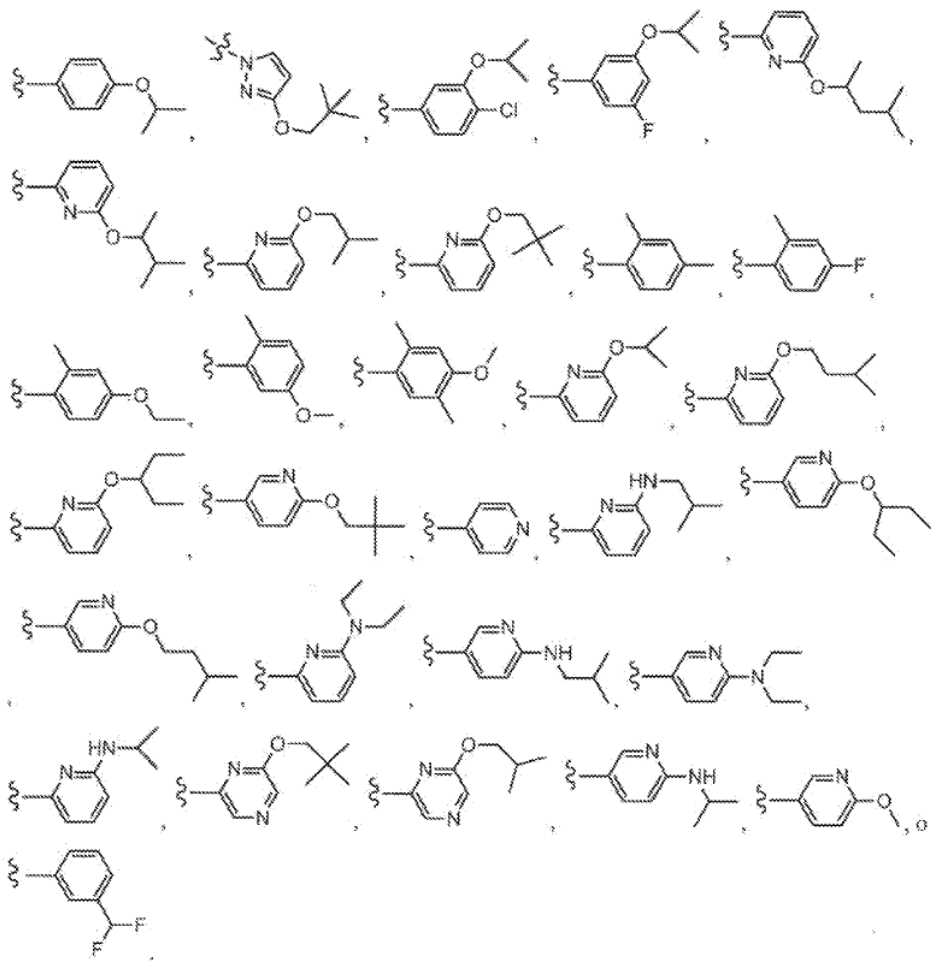
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH3, CF3, CH2CH3, tBu,



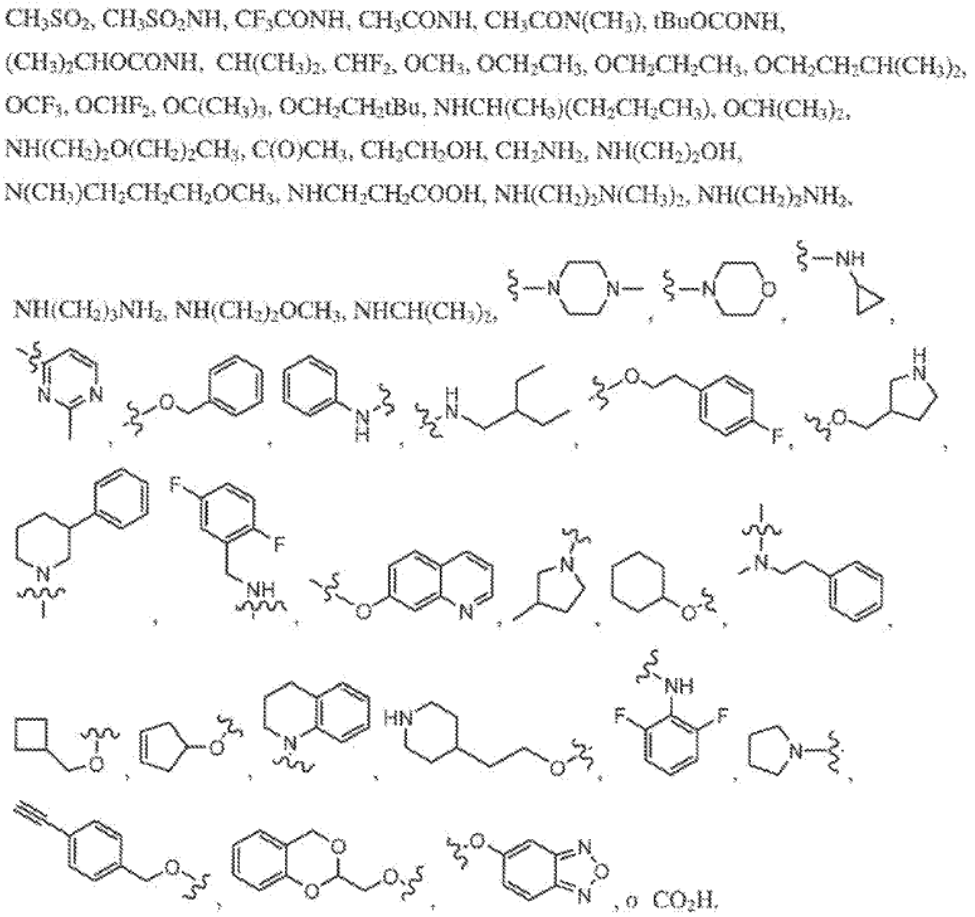






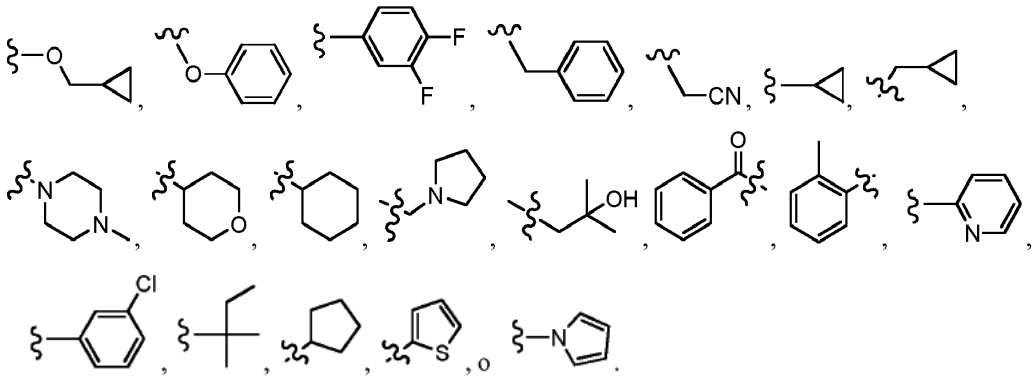
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu,



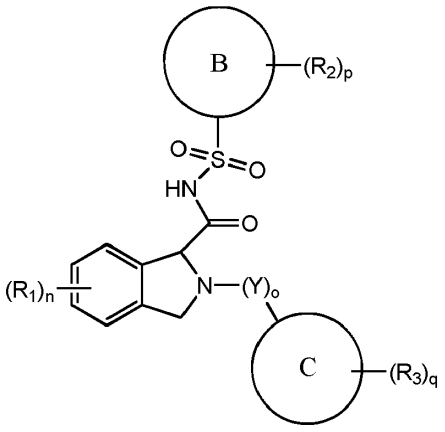
In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile. In alcune realizzazioni, anello C è fenile. In alcune realizzazioni, anello B e anello C sono fenile. In alcune realizzazioni, anello B è piridile e anello C è fenile. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico. In alcune realizzazioni, R_2 è OH. In alcune realizzazioni, R_2 è OCH3. In alcune realizzazioni, R_3 è CH_3. In alcune realizzazioni, R_2 è gruppo amminico e R_3 è CH_3. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è fenile, e Y è CH_2. In alcune realizzazioni, anello B è piridile, anello C è fenile, e Y è O.

È anche descritto un composto di formula Id-i:



Id-i

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C3-C10 eteroarilico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente

O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

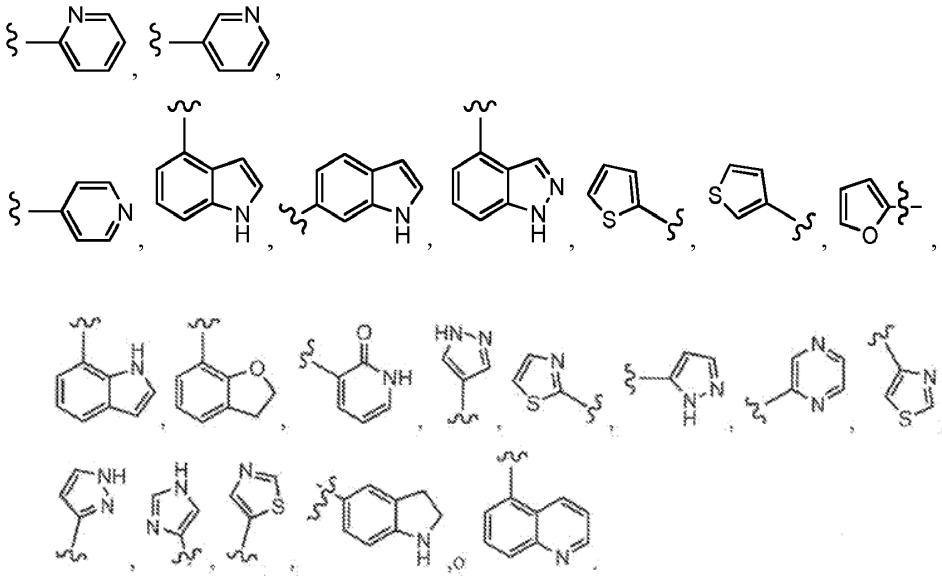
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

È anche descritto che il composto di formula Id-i possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

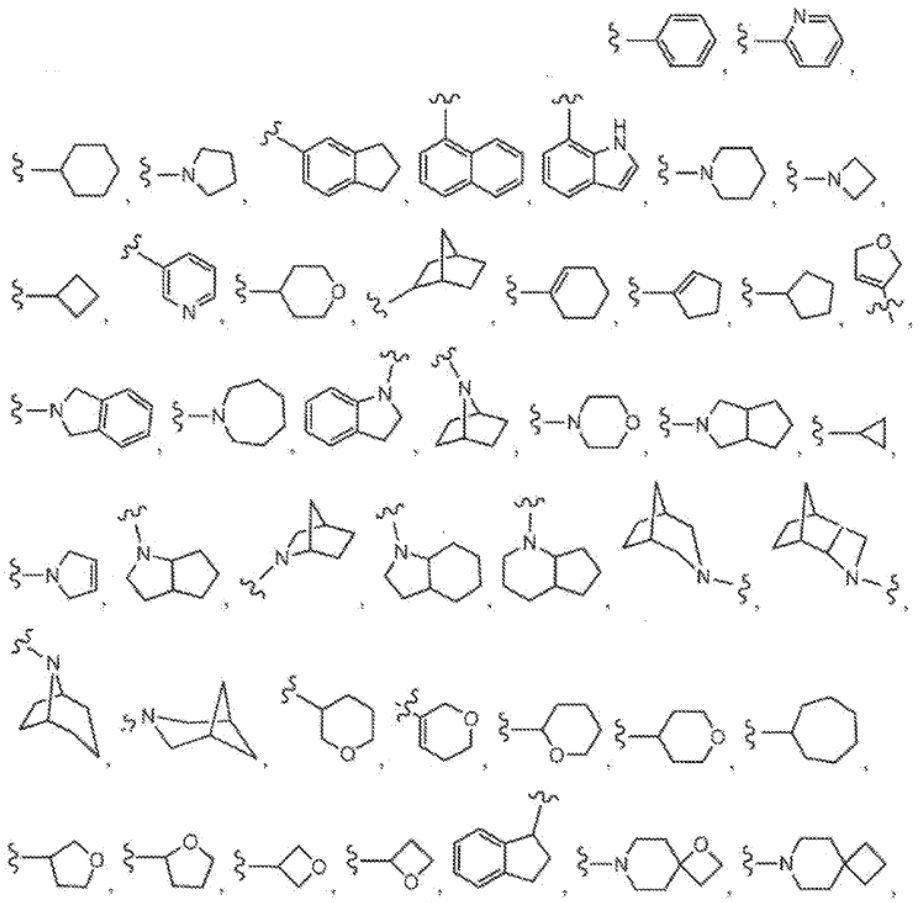
In alcune realizzazioni, anello B è piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina.

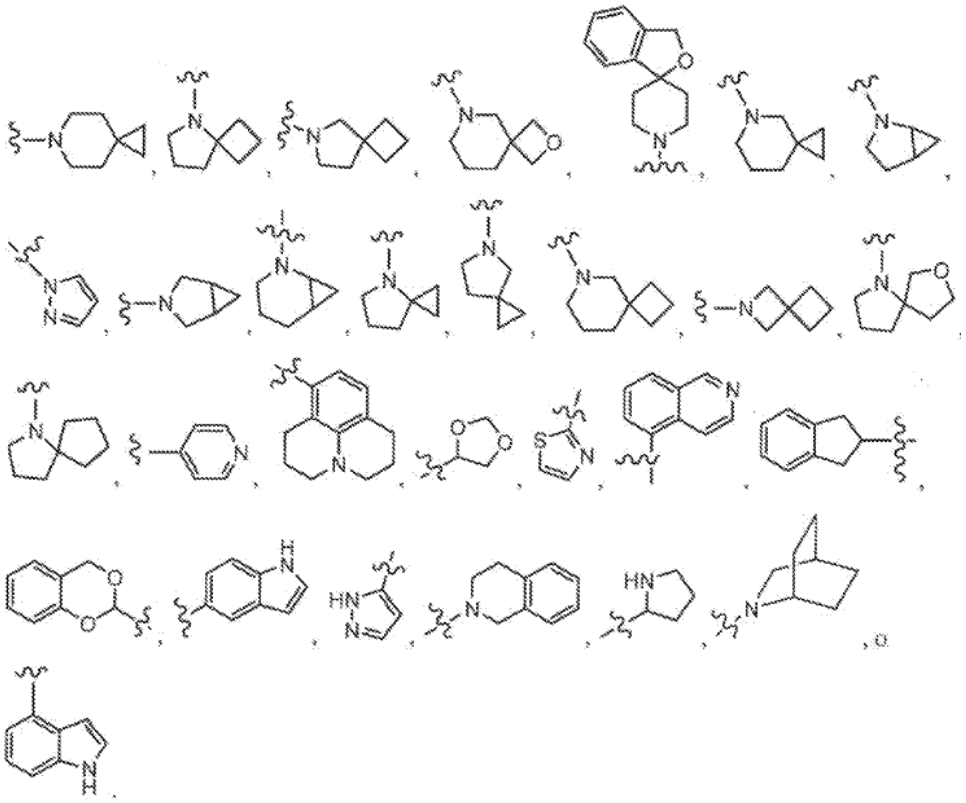
In alcune realizzazioni, anello B è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello B è



In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

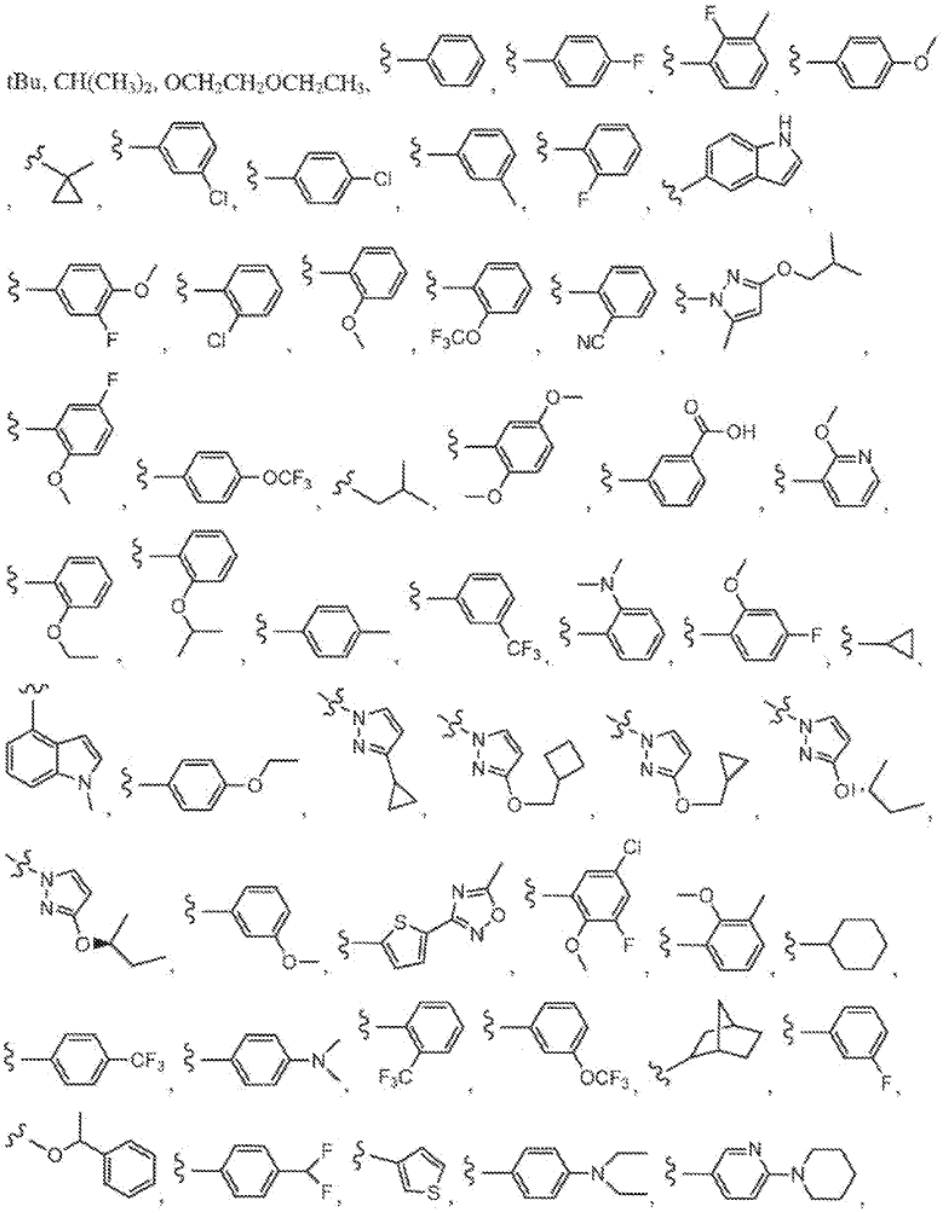


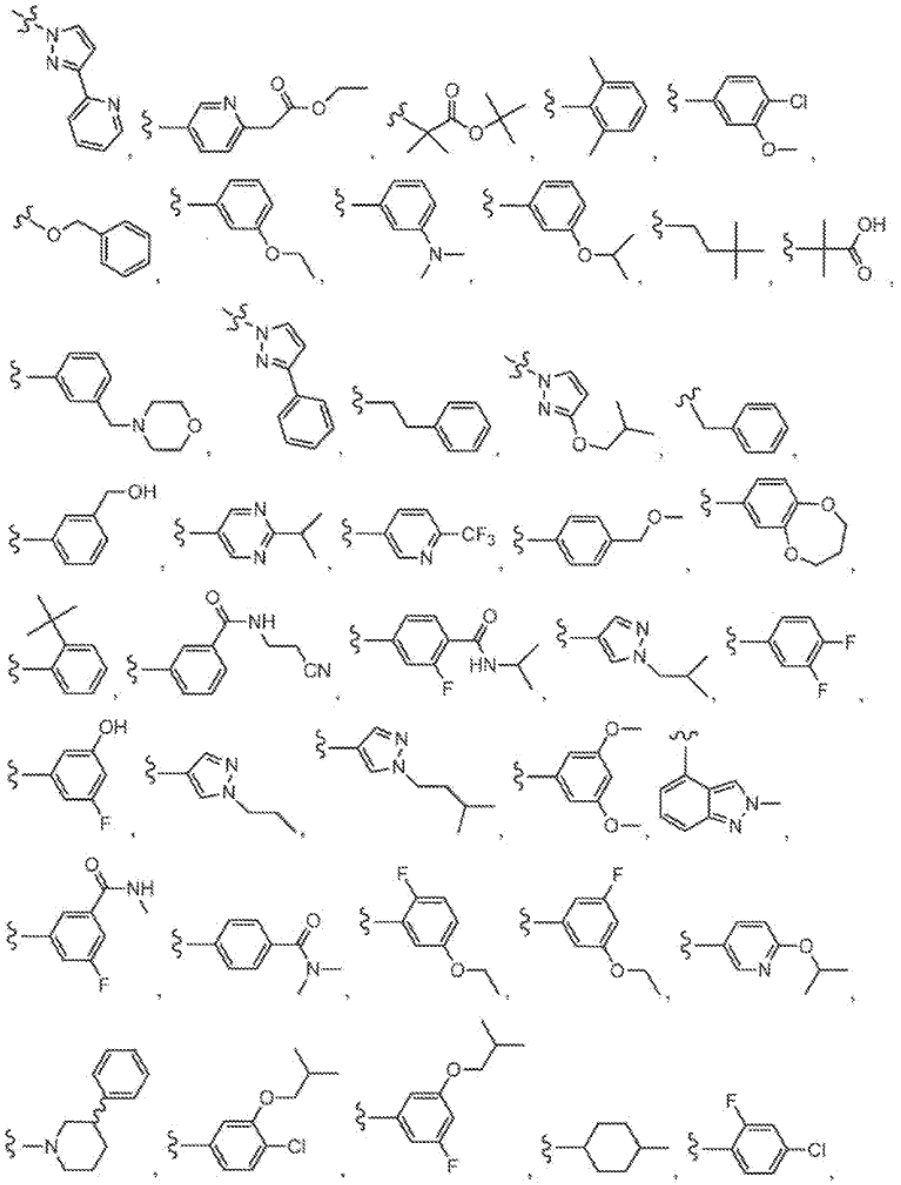


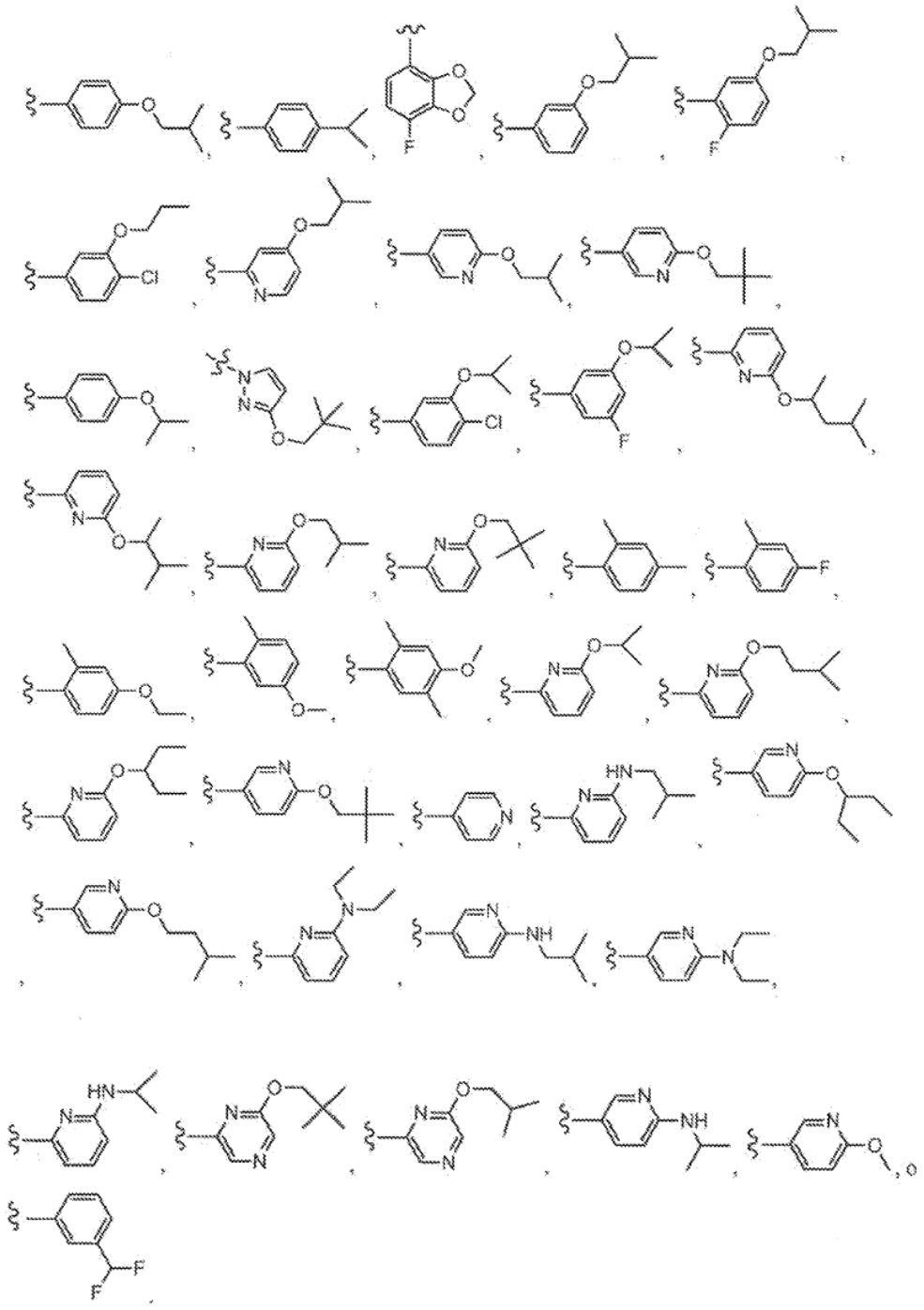
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH3). In alcune realizzazioni, Y è CH(CH2CH3). In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3,


tBu, CH(CH3)2, OCH2CH2OCH2CH3,

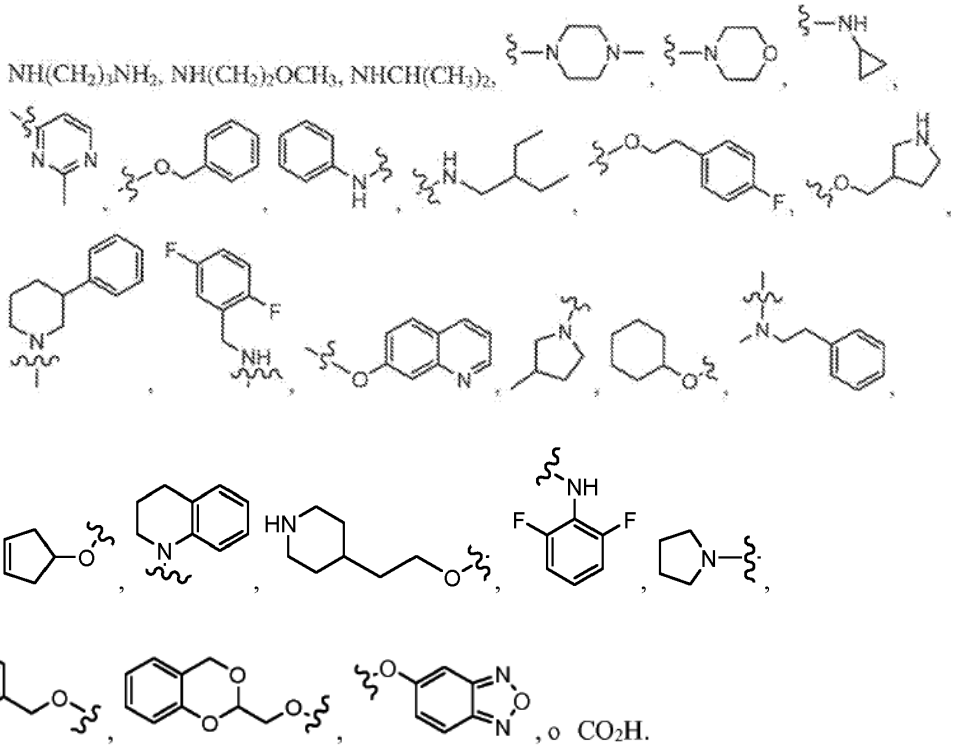




In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono

indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

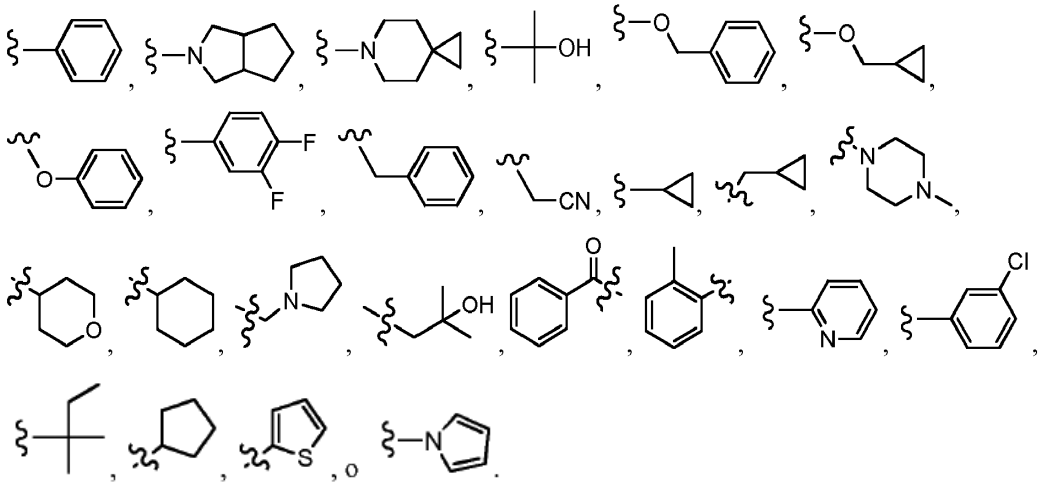
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, =O, CH3SO2, CH3SO2NH, CF3CONH, CH3CONH, CH3CON(CH3), tBuOCONH, (CH3)2CHOCONH, CH(CH3)2, CHF2, OCH3, OCH2CH3, OCH2CH2CH3, OCH2CH2CH(CH3)2, OCF3, OCHF2, OC(CH3)3, OCH2CH2tBu, NHCH(CH3)(CH2CH2CH3), OCH(CH3)2, NH(CH2)2O(CH2)2CH3, C(O)CH3, CH2CH2OH, CH2NH2, NH(CH2)2OH, N(CH3)CH2CH2CH2OCH3, NHCH2CH2COOH, NH(CH2)2N(CH3)2, NH(CH2)2NH2,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di

Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3, OH, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H, CO_2NH_2, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2, CO_2CH_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu, tBu, $=CH_2$, =O,

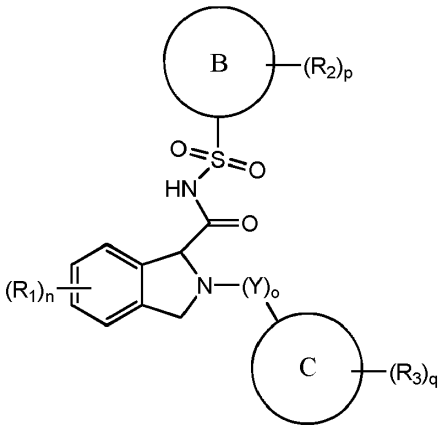


In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

È anche descritto un composto di formula Id-ii:



Id-ii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico;

Anello C è un anello C6-C10 arilico, anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, o un anello C3-C10 cicloalchilico;

Y è CRR, CO, O, S, SO, SO_2, S(O)NH o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

o è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

p è 0, 1, 2, o 3; e

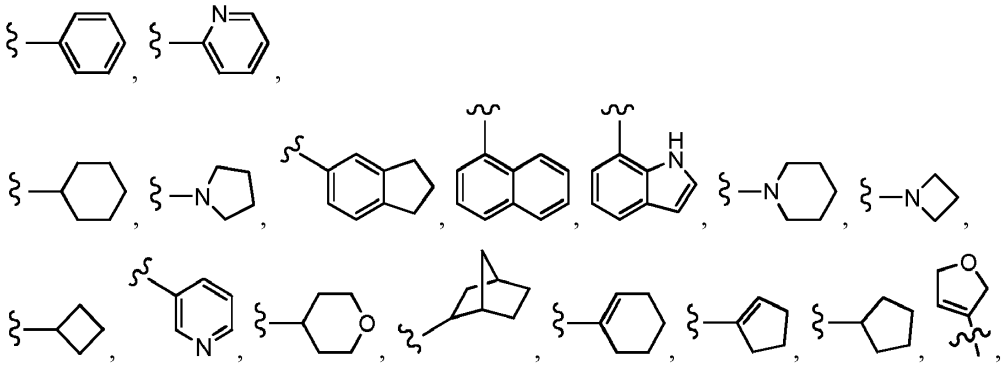
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

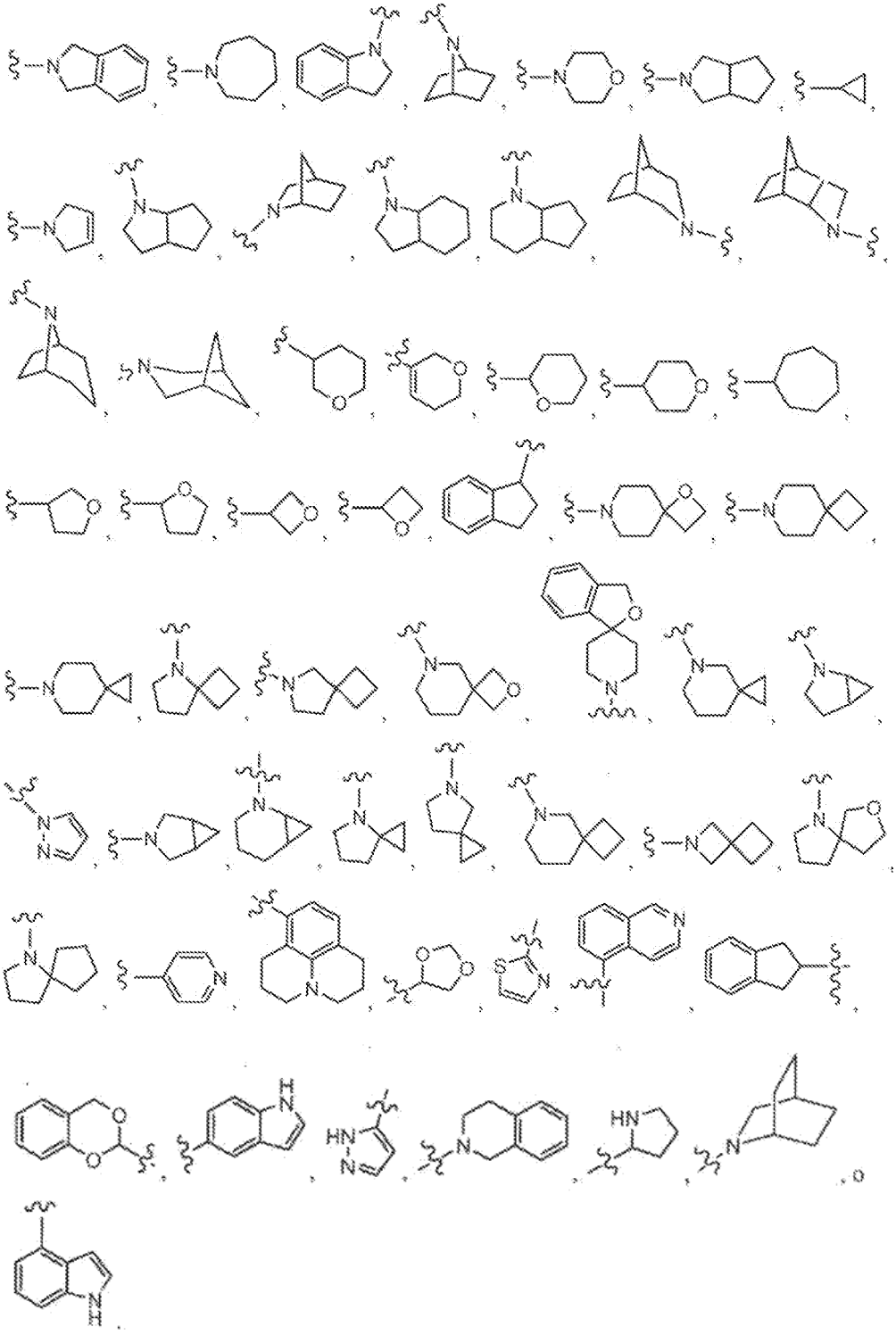
È anche descritto che il composto di formula Id-ii possa esistere come un profarmaco accettabile farmaceuticamente.

In alcune realizzazioni, anello B è fenile o naftalene.

In alcune realizzazioni, anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

In alcune realizzazioni, anello C è è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, anello C è

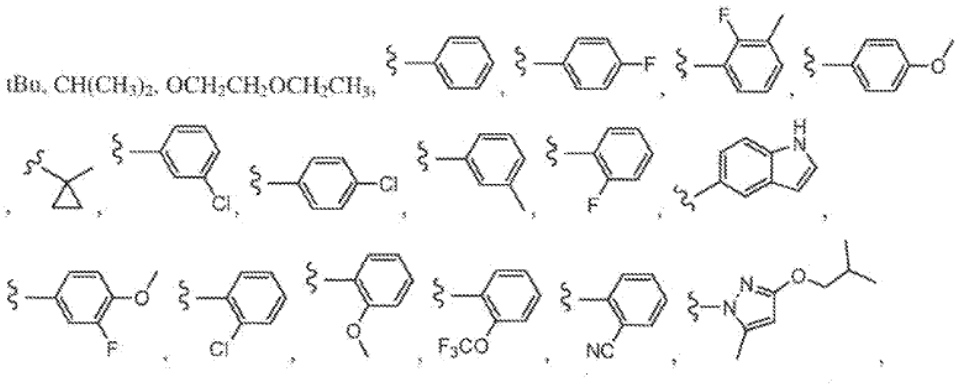


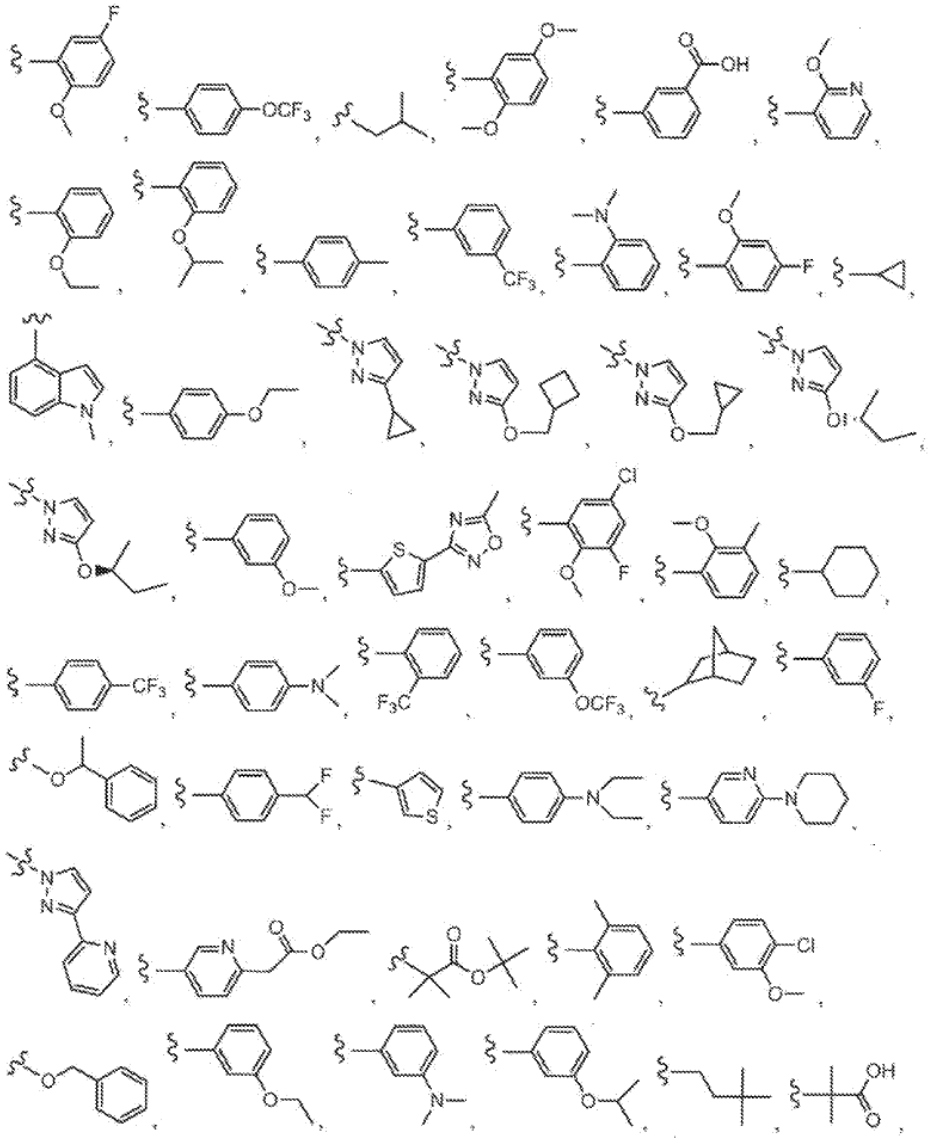


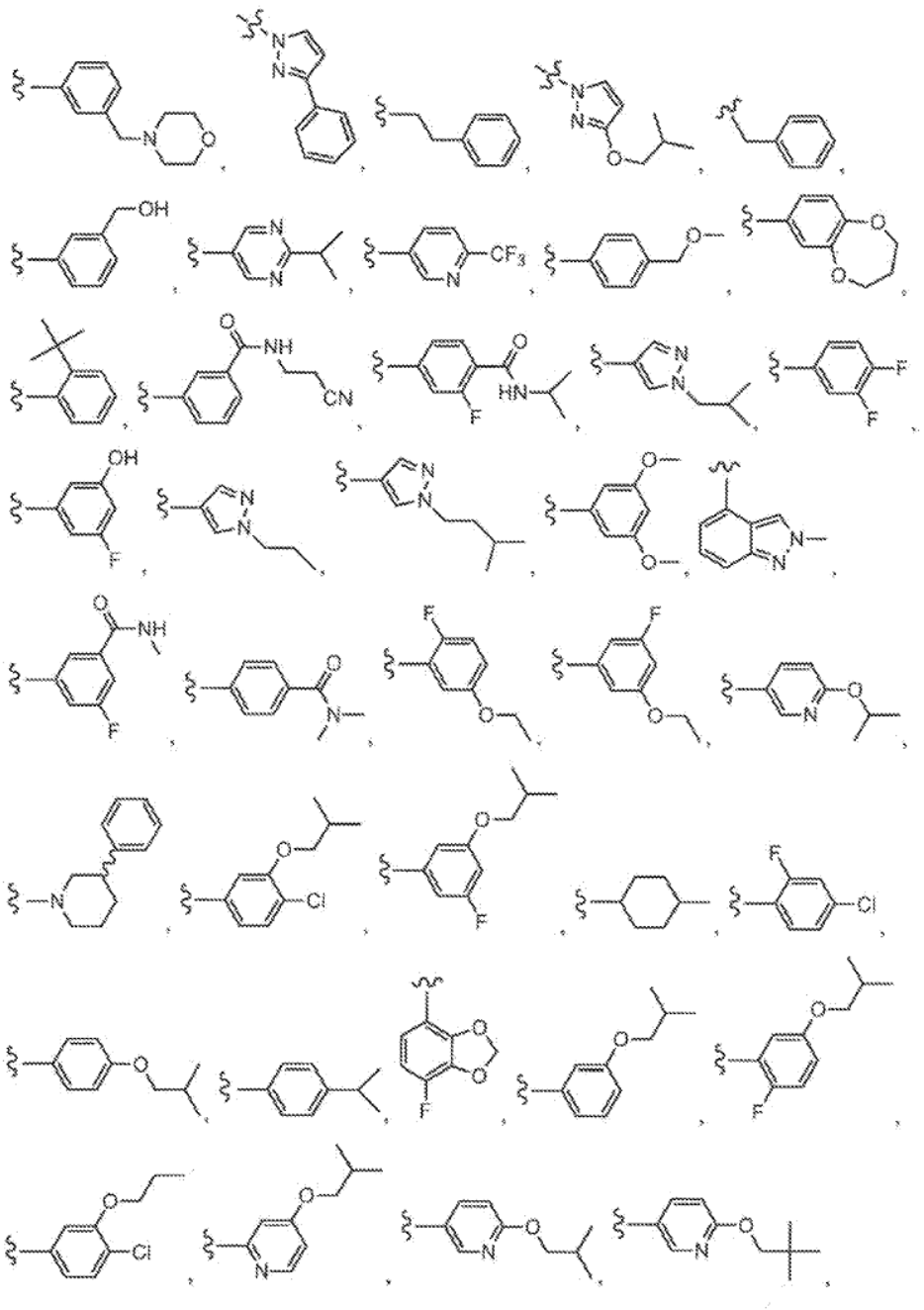
In alcune realizzazioni, Y è O. In alcune realizzazioni, Y è CH_2. In alcune realizzazioni, Y è CH(C1-C6 alchile). In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è $CH(CH_2CH_3)$. In alcune realizzazioni, Y è NR, come NH, N(C1-C6alchinile), o N(C1-C6 alchile).

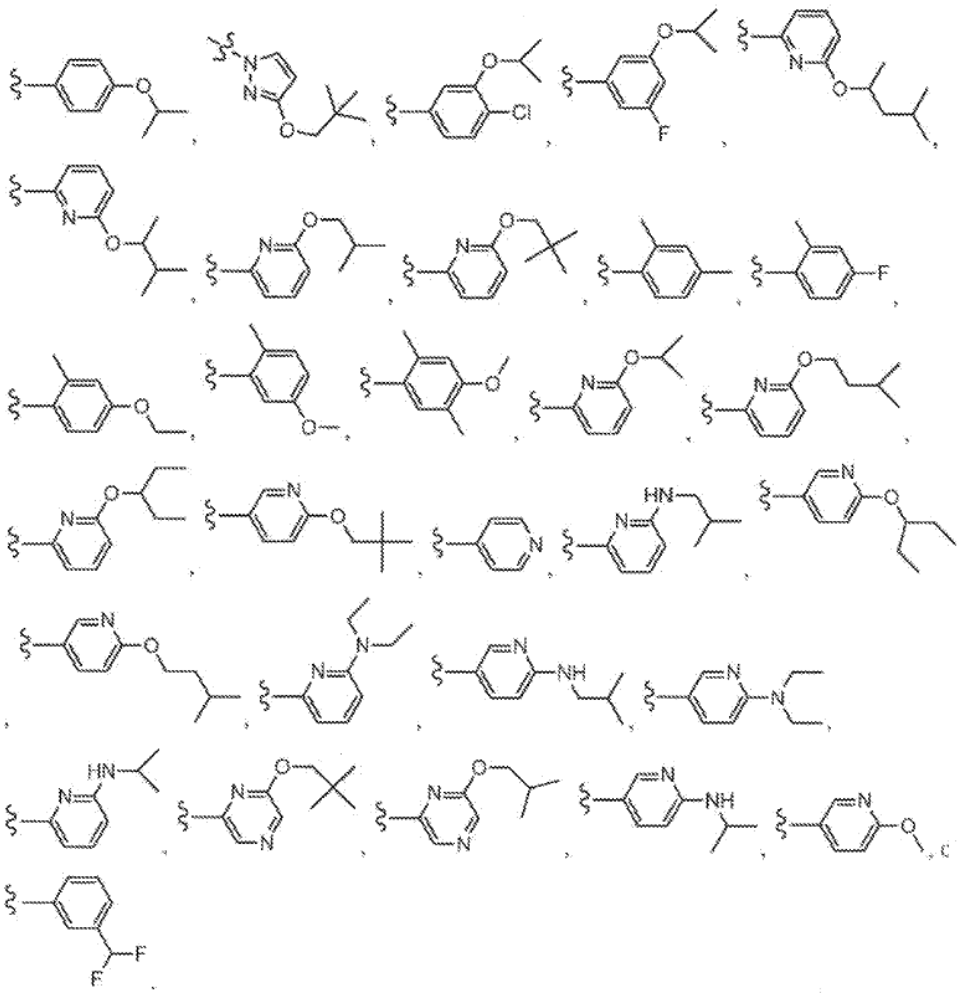
In alcune realizzazioni, R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli sono opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH2OH, CH2OCH3, CN, CO2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, e C3-C10 eterocicloalchile.

In alcune realizzazioni, R_1 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_1 è CH3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3,



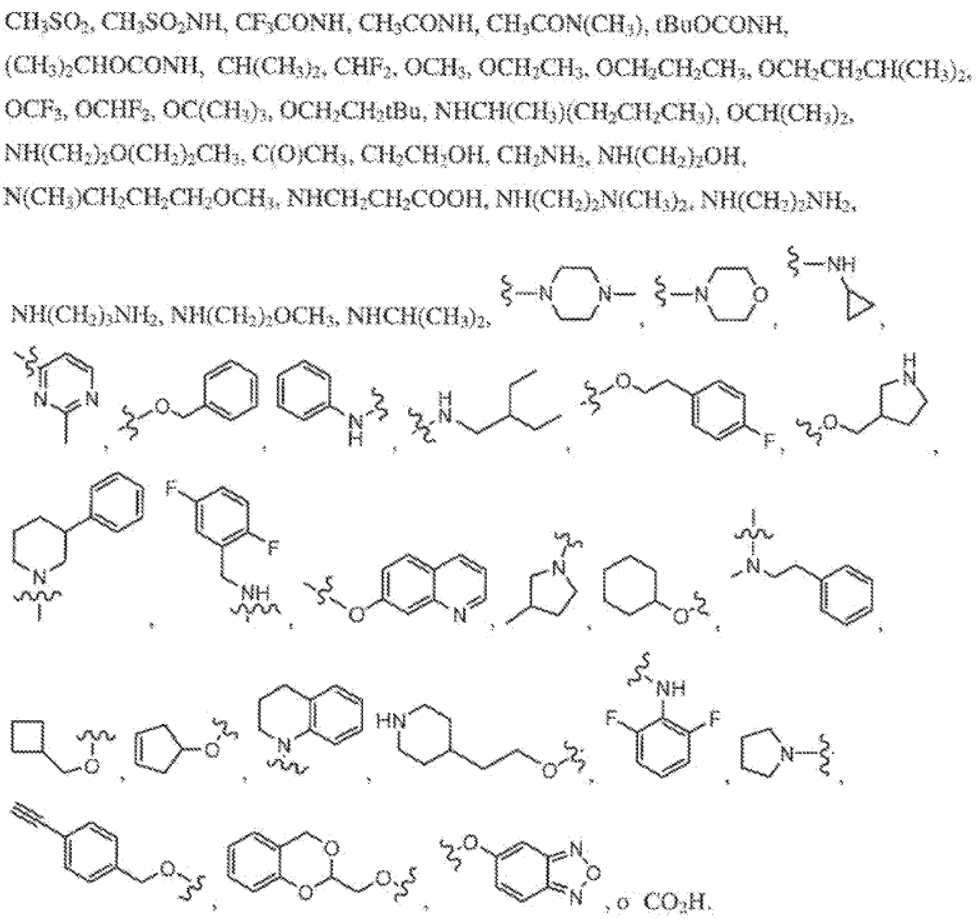






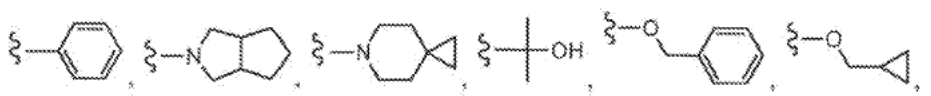
In alcune realizzazioni, R_2 è alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

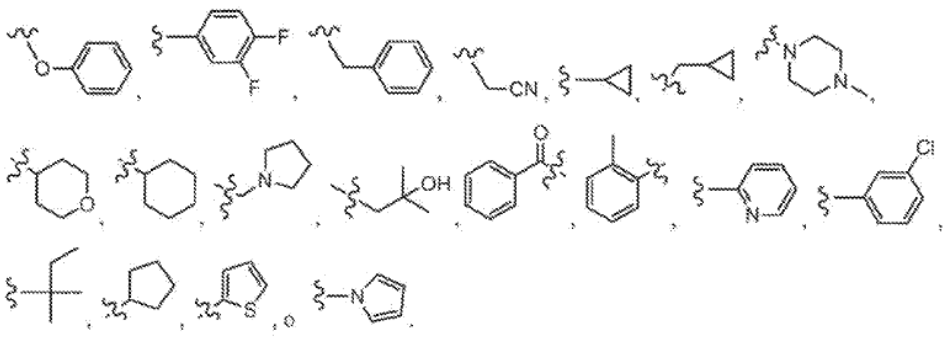
In alcune realizzazioni, R_2 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_2 è Cl, F, OH, CN, N3, NH2, NH(CH3), N(CH3)2, N(CH3)CH2CH2CH3, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH3, CH2OH, CH2CH3, CH2CH2CH3, ═O,



In alcune realizzazioni, R_3 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR.

In alcune realizzazioni, R_3 è un gruppo rappresentato dalle corrispondenti porzioni mostrate nei composti di Tabella 1. Per esempio, R_3 è Cl, I, deuterio, F, CN, CH3, OH, OCH3, CF3, CH2CH3, CH2CF3, CH2CH2CH3, OCH2CH(CH3)2, OCH(CH3)2, CO2H, CO2NH2, OCH2CH3, CH2OCH3, CH(CH3)2, CCH, CH2CONH2, CO2CH3, —CH2N(CH3)2, CO2tBu, tBu, ═CH_2, ═O,





In alcune realizzazioni, o è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, n è 0. In alcune realizzazioni, o è 1. In alcune realizzazioni, o è 2.

In alcune realizzazioni, p è 0. In alcune realizzazioni, p è 1. In alcune realizzazioni, p è 2.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione fornisce composti di formule da I a Id-ii che contengono loro forme marcate con isotopi. Una forma marcata con isotopo di un composto di formule da I a Id-ii è identica a questo composto a parte il fatto che uno o più atomi del composto sono stati sostituiti da uno o più atomi aventi una massa atomica o un numero di massa diverso dalla massa atomica o numero di massa dell'atomo che di solito si trova in una maggiore abbondanza naturale. Esempi di isotopi che sono facilmente disponibili in commercio e che possono essere incorporati in un composto di formule da I a Id-ii con metodi ben noti includono isotopi di idrogeno, carbonio, azoto, ossigeno, fosforo, fluoro e cloro, per esempio ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F e ^{36}Cl, rispettivamente. Un composto di formule da I a Id-ii, un suo profarmaco o un sale accettabile farmaceuticamente di uno dei due che contiene uno o più degli isotopi sopra menzionati e/o altri isotopi di altri atomi è destinato a far parte della presente invenzione. Un composto marcato con isotopo di formule da I a Id-ii può essere usato in diversi modi vantaggiosi. Ad esempio, un composto marcato con isotopo di formula da I a In-i in cui, ad esempio, è stato incorporato un radioisotopo, come ^{3}H o ^{14}C, è adatto per saggi di distribuzione tissutale di farmaci e/o substrati. Questi radioisotopi, cioè trizio (^{3}H) e carbonio-14 (^{14}C), sono particolarmente preferiti per la semplice preparazione e l'eccellente rilevabilità. L'incorporazione di isotopi più pesanti, ad esempio deuterio (^{2}H), in un composto di formule da I a Id-ii presenta vantaggi terapeutici a causa della maggiore stabilità metabolica di questo composto marcato con isotopo. Una maggiore stabilità metabolica

si traduce direttamente in una maggiore emivita in vivo o in dosaggi inferiori, che nella maggior parte delle circostanze rappresenterebbero una realizzazione preferita della presente invenzione. Un composto marcato con isotopo di formule da I a Id-ii può essere normalmente preparato eseguendo le procedure descritte negli schemi di sintesi e nella relativa descrizione, nella parte illustrativa e nella parte di preparazione nel presente testo, sostituendo un non isotopo reagente marcato con un reagente marcato con isotopo facilmente disponibile.

Deuterio (^2H) può anche essere incorporato in un composto di formule da I a Id-ii allo scopo di manipolare il metabolismo ossidativo del composto per effetto dell'isotopo cinetico primario. L'effetto isotopico cinetico primario è una variazione della velocità di una reazione chimica che risulta dallo scambio di nuclei isotopici, che a sua volta è causato dal cambiamento nelle energie dello stato fondamentale necessario per la formazione di legami covalenti dopo questo scambio isotopico. Lo scambio di un isotopo più pesante di solito risulta in un abbassamento dell'energia dello stato fondamentale per un legame chimico e quindi provoca una riduzione della rottura del legame che limita la velocità. Se la rottura del legame si verifica in o nelle vicinanze di una regione del punto di sella lungo la coordinata di una reazione multi-prodotto, i rapporti di distribuzione del prodotto possono essere alterati sostanzialmente. Per spiegazione: se il deuterio è legato a un atomo di carbonio in una posizione non scambiabile, differenze di velocità di k_M/k_D = 2-7 sono tipiche. Se questa differenza di velocità viene applicata con successo a un composto di formule da I a Id-ii che è suscettibile all'ossidazione, il profilo di questo composto in vivo può essere drasticamente modificato e portare a proprietà farmacocinetiche migliorate. Per un'ulteriore discussione, vedere S. L. Harbeson e R. D. Tung, *Deuterium in Drug Discovery and Development,* Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417.

Durante la scoperta e lo sviluppo di agenti terapeutici, la persona esperta nella tecnica tenta di ottimizzare i parametri farmacocinetici pur mantenendo proprietà desiderabili in vitro. È ragionevole presumere che molti composti con scarso profilo farmacocinetico siano suscettibili al metabolismo ossidativo. I saggi microsomiali epatici in vitro attualmente disponibili forniscono preziose informazioni sull'andamento del metabolismo ossidativo di questo tipo, che a sua volta consente la progettazione razionale di composti deuterati di formula da I a Id-ii con stabilità migliorata grazie alla resistenza a tale metabolismo ossidativo. Si ottengono così

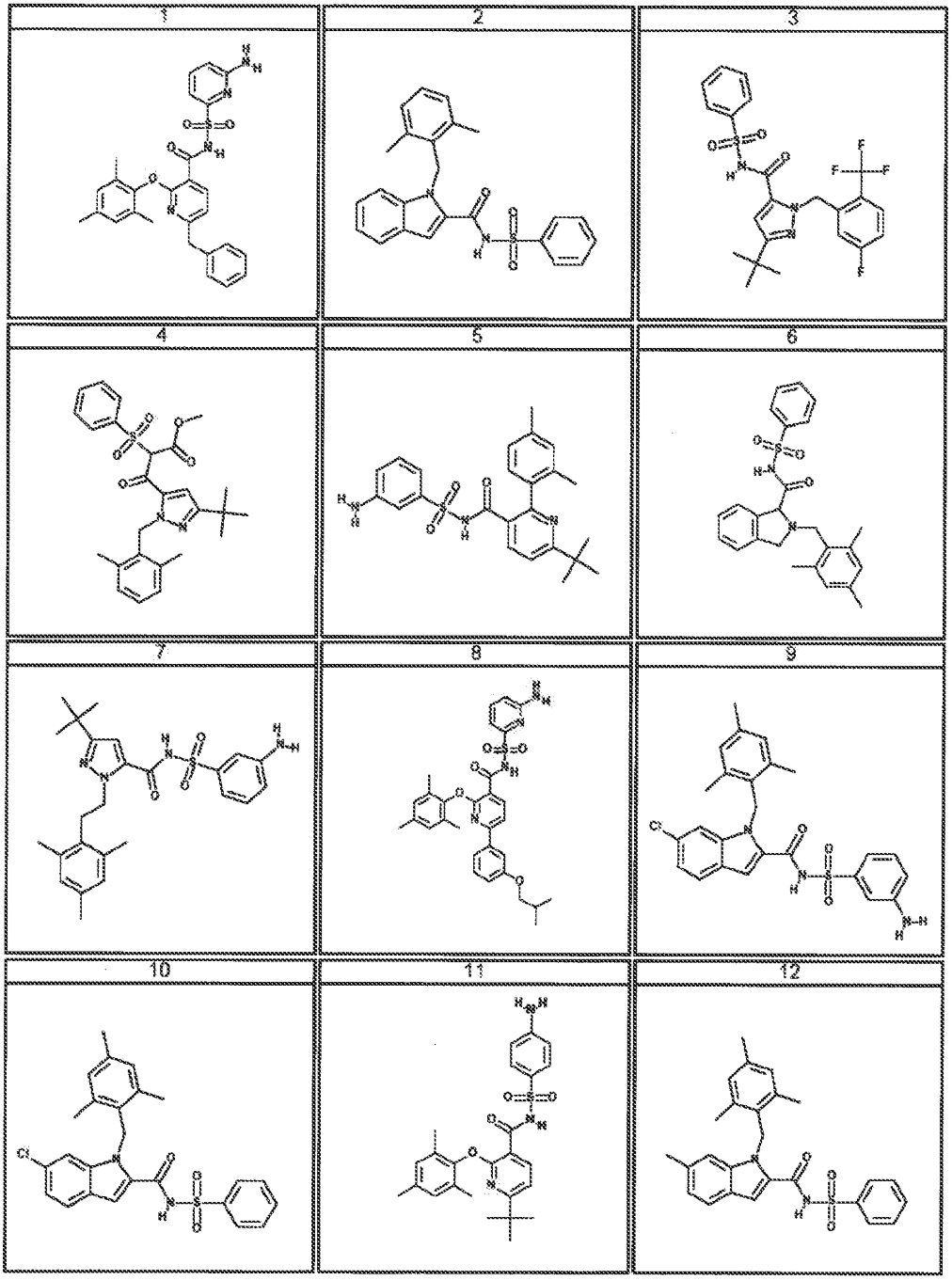
miglioramenti significativi nei profili farmacocinetici dei composti di formula da I a Id-ii, che possono essere espressi quantitativamente in termini di aumenti dell'emivita in vivo (t1/2), concentrazione al massimo effetto terapeutico (Cmax), area sotto la curva dose-risposta (AUC) e biodisponibilità; e in termini di riduzione di spazio, dose e costi dei materiali.

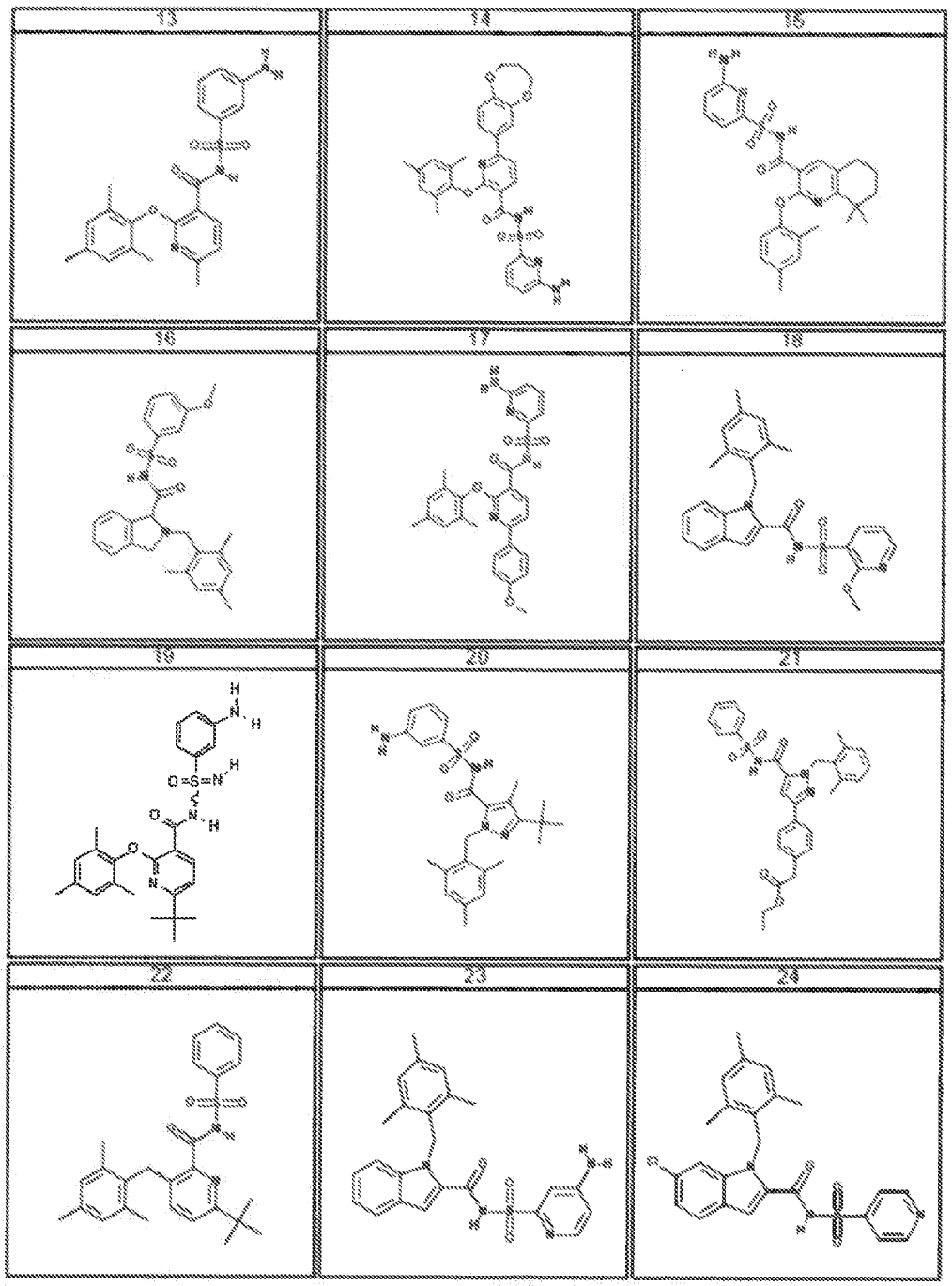
Quanto segue ha lo scopo di illustrare quanto sopra: un composto di formule da I a Id-ii che ha più potenziali siti di attacco per il metabolismo ossidativo, ad esempio atomi di idrogeno benzilico e atomi di idrogeno legati a un atomo di azoto, viene preparato come una serie di analoghi in cui varie combinazioni di atomi di idrogeno sono sostituite da atomi di deuterio, così che alcuni, la maggior parte o tutti questi atomi di idrogeno sono stati sostituiti da atomi di deuterio. Le determinazioni dell'emivita consentono una determinazione favorevole e accurata della misura in cui è migliorato il miglioramento della resistenza al metabolismo ossidativo. In questo modo, si determina che l'emivita del composto originario può essere prolungata fino al 100% come risultato dello scambio deuterio-idrogeno di questo tipo.

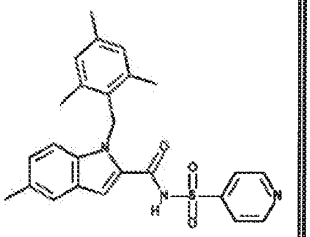
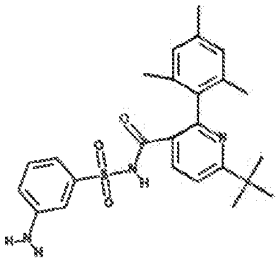
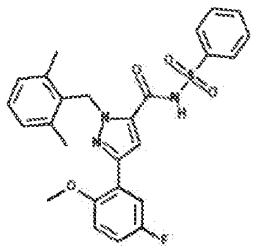
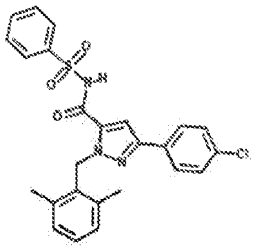
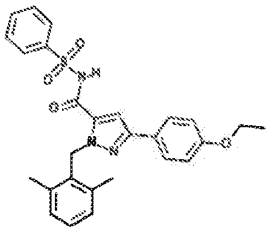
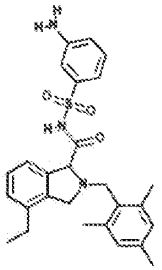
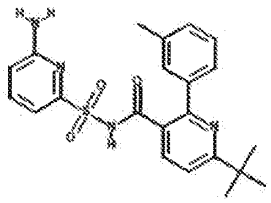
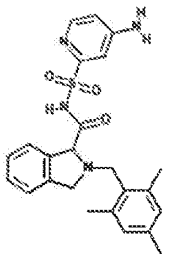
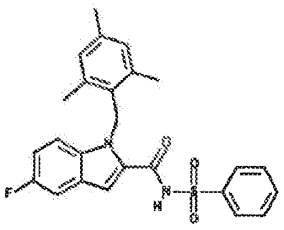
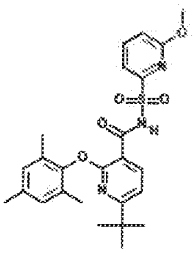
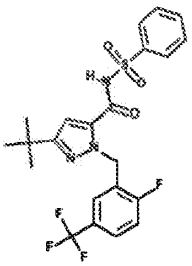
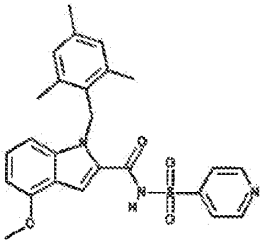
Lo scambio deuterio-idrogeno in un composto di formula da I a Id-ii può anche essere usato per ottenere una modificazione favorevole dello spettro dei metaboliti del composto di partenza al fine di diminuire o eliminare metaboliti tossici indesiderati. Ad esempio, se un metabolita tossico nasce dalla scissione del legame ossidativo carbonio-idrogeno (C-H), si può ragionevolmente presumere che l'analogo deuterato ridurrà notevolmente o eliminerà la produzione del metabolita indesiderato, anche se la particolare ossidazione non è un passaggio determinante la velocità. Ulteriori informazioni sullo stato della tecnica rispetto allo scambio deuterio-idrogeno possono essere trovate, ad esempio, in Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994 e Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

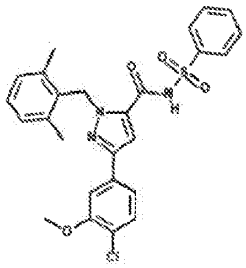
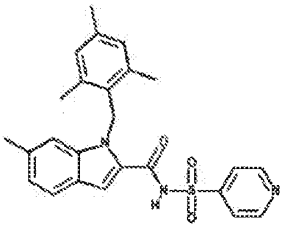
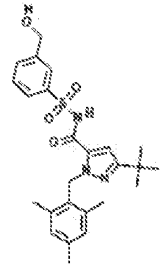
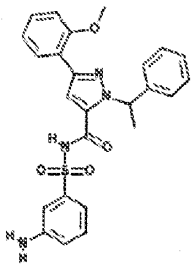
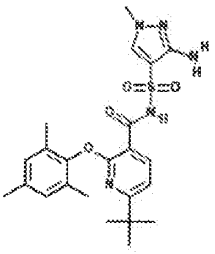
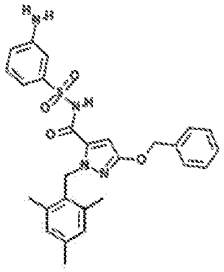
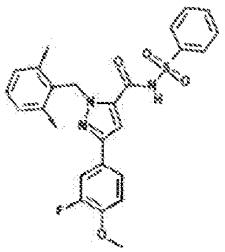
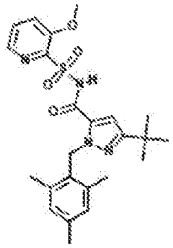
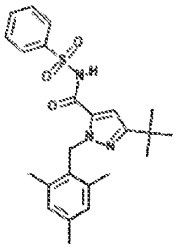
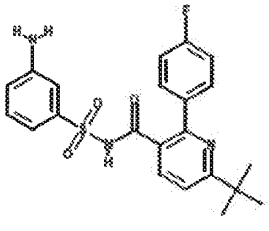
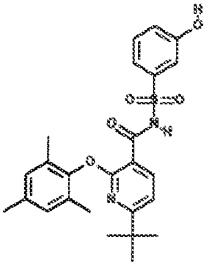
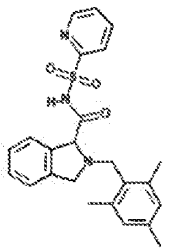
In alcune realizzazioni, il composto di formula I è scelto dalla Tabella 1:

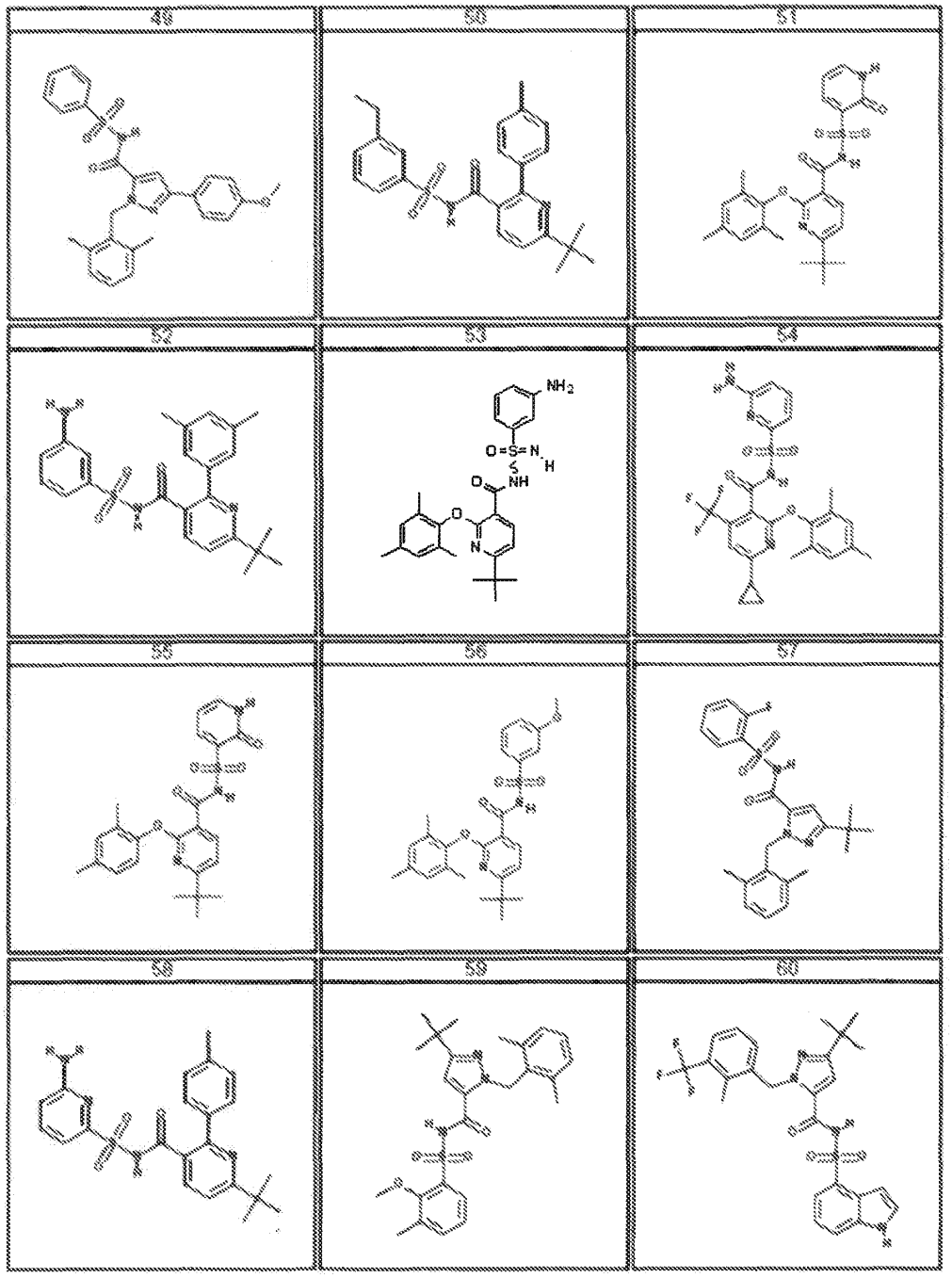
Tabella 1.

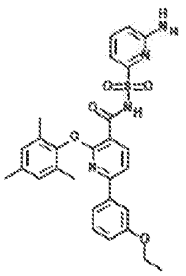
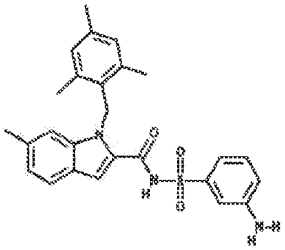
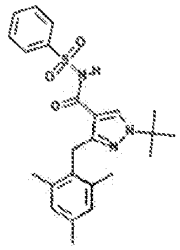
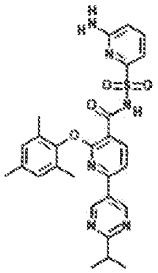
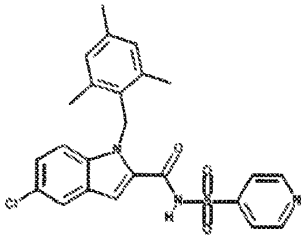
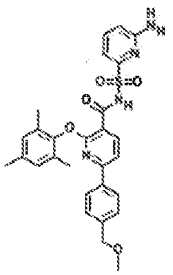
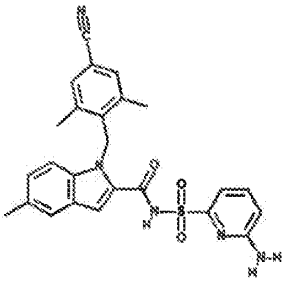
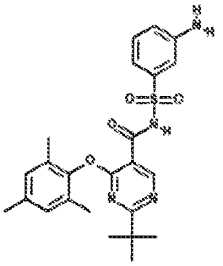
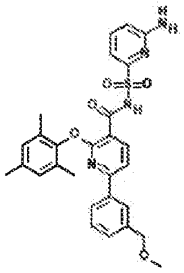
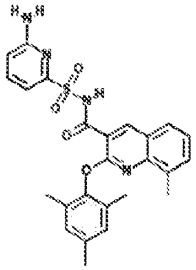
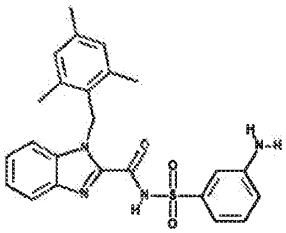
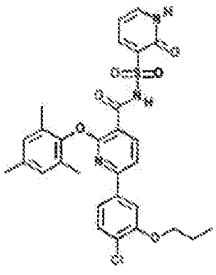

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

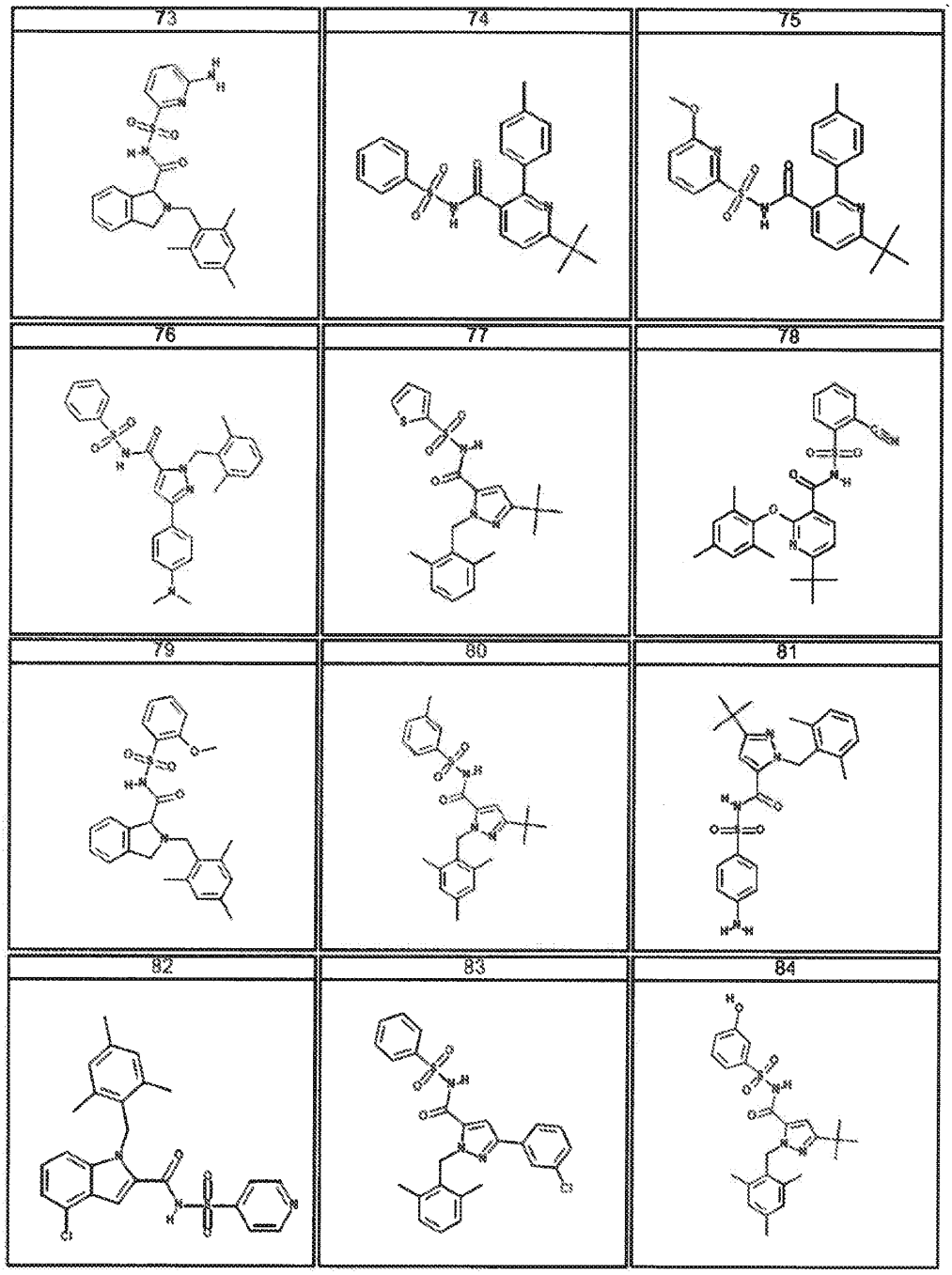

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

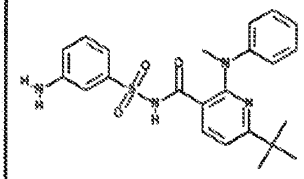
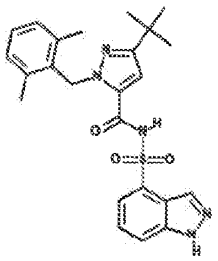
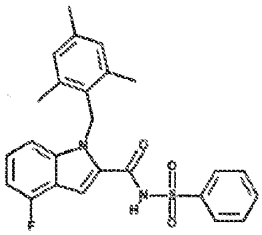
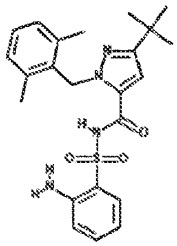
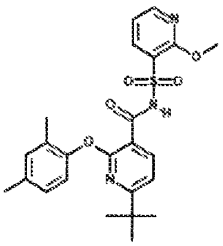
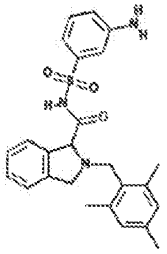
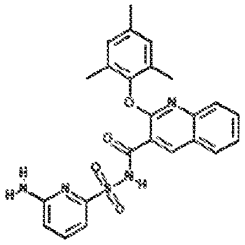
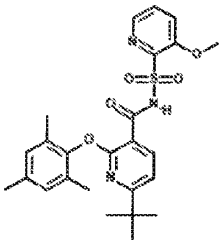
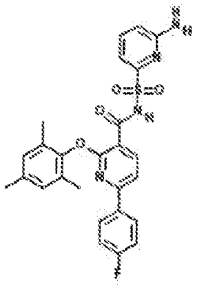
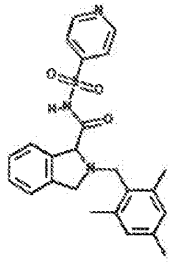
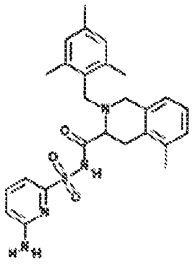
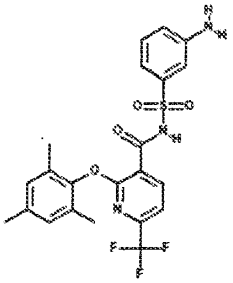
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

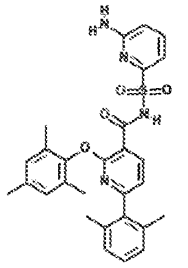
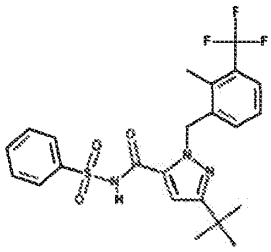
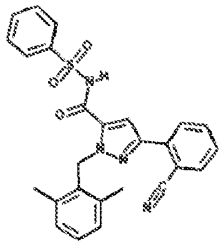
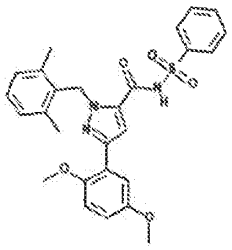
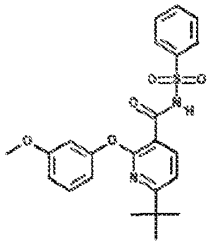
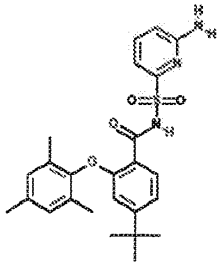
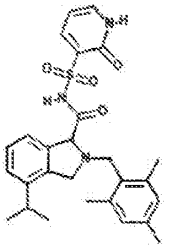
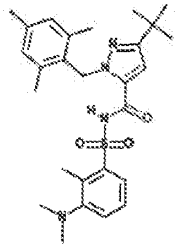
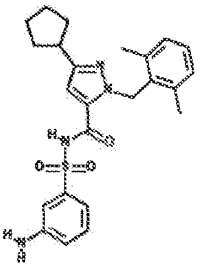
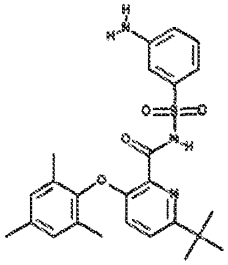
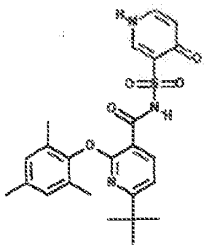
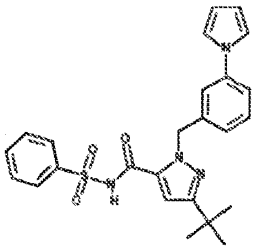
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

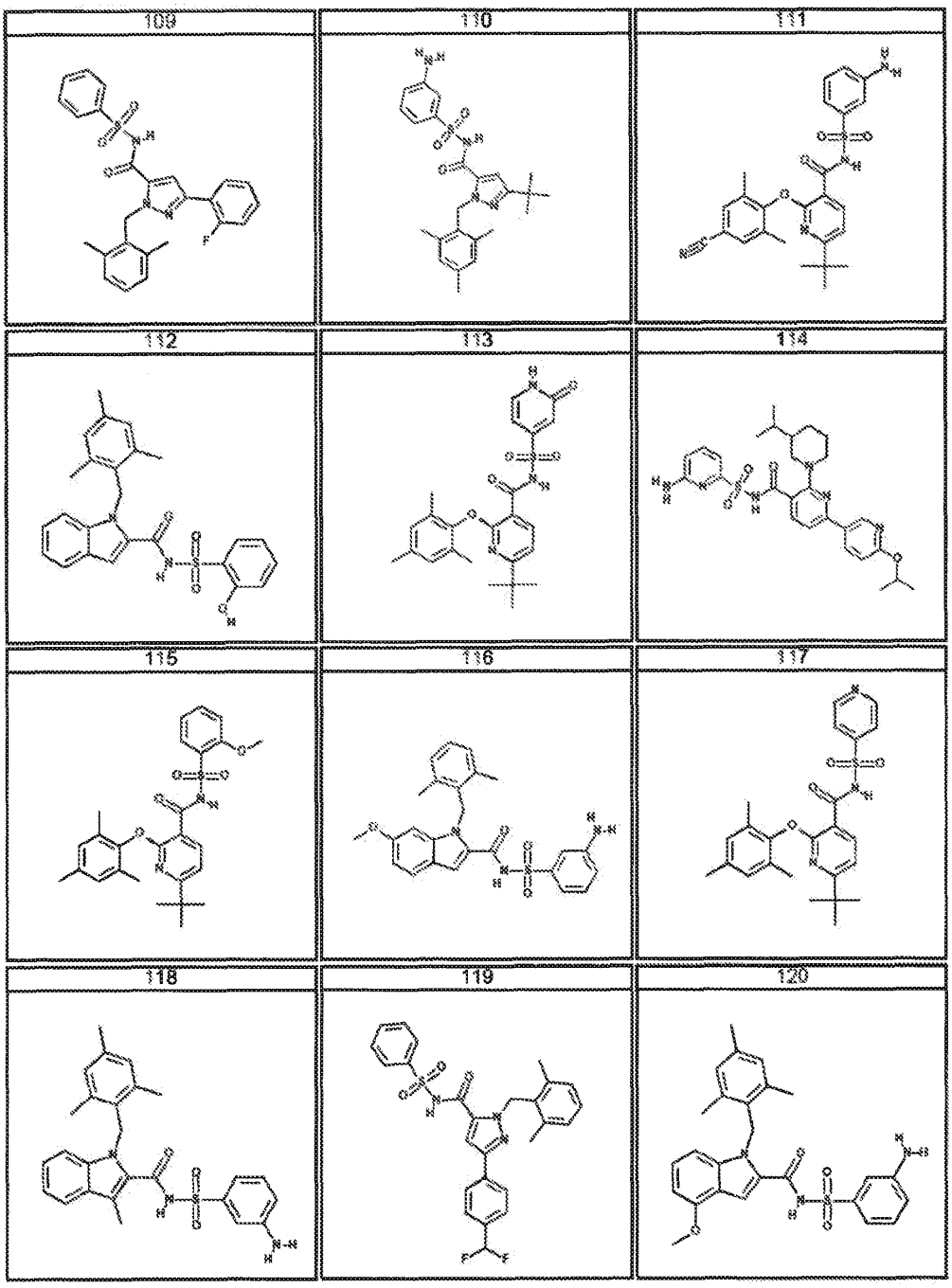

48
49
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

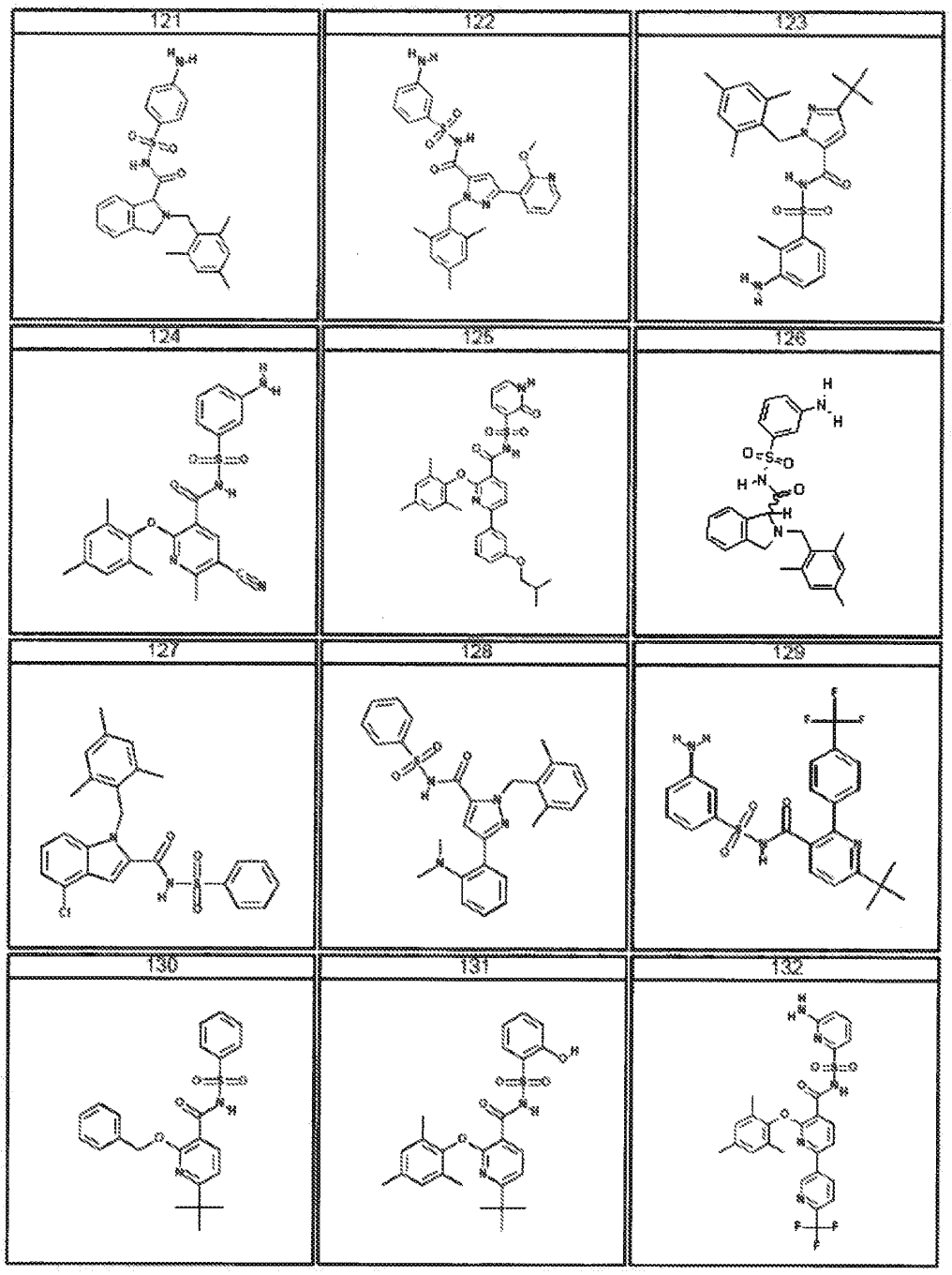
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

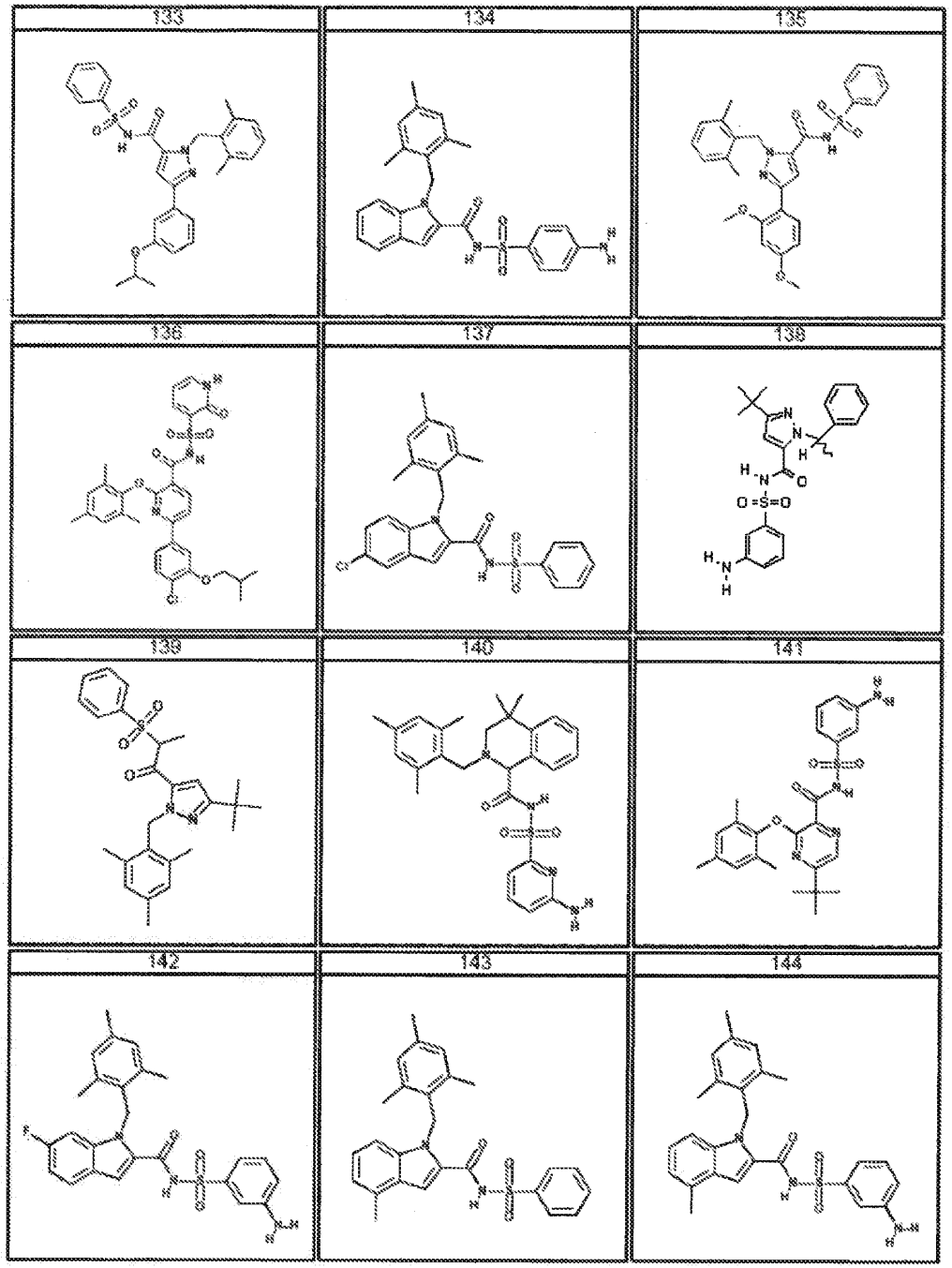

73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84

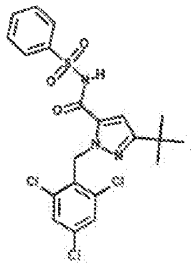
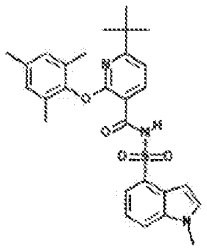
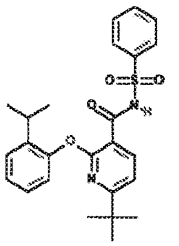
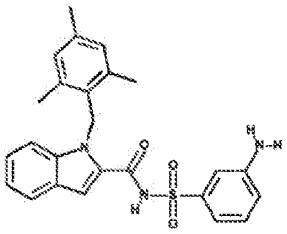
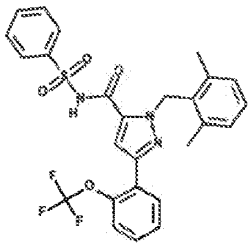
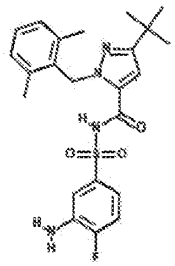
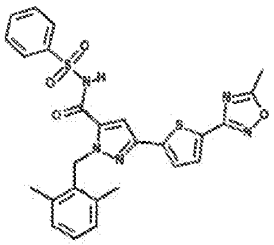
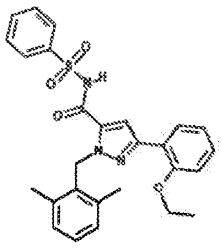
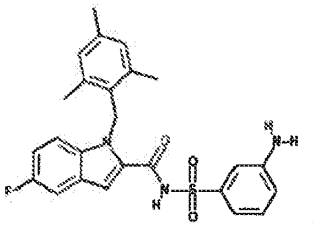
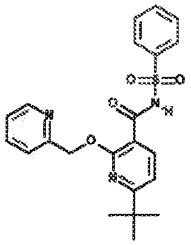
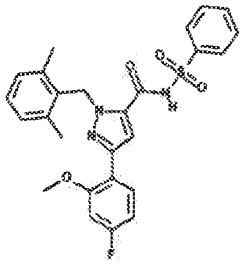
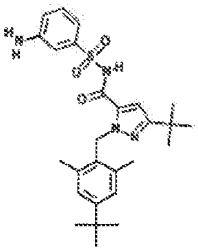
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

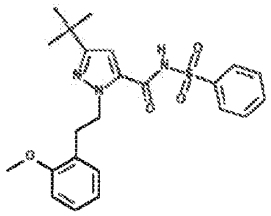
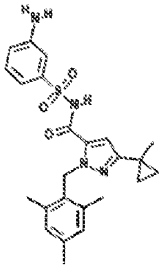
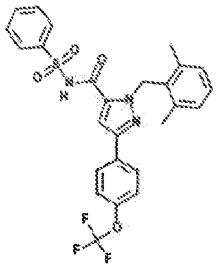
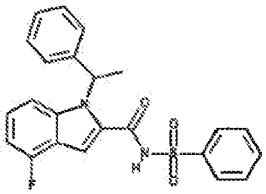
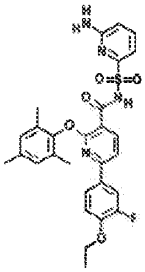
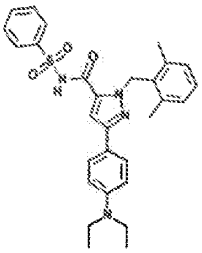
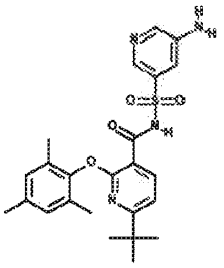
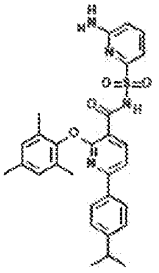
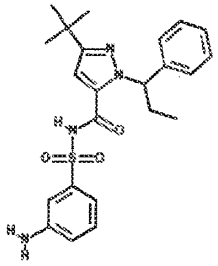
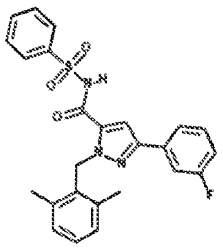
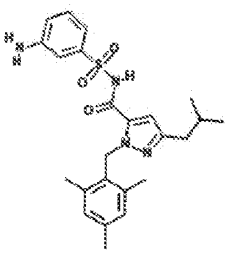
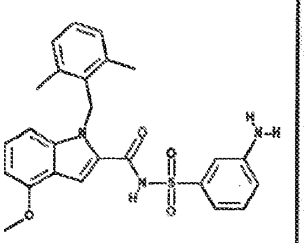
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

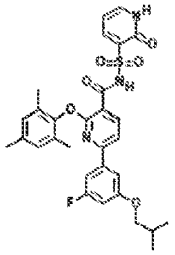
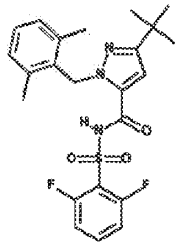
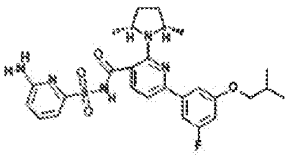
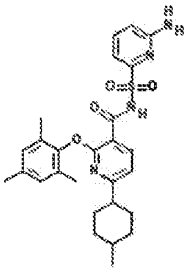
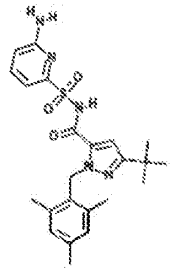
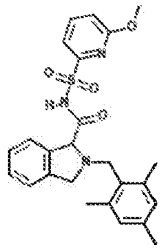
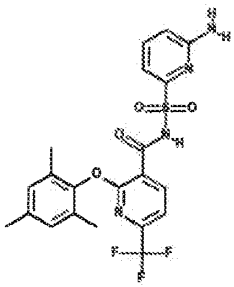
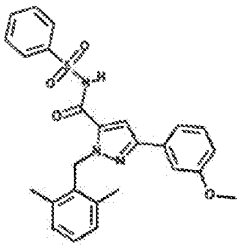
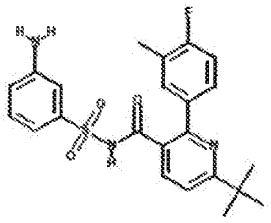
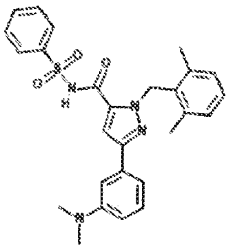
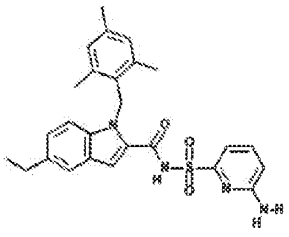
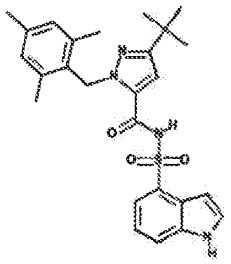

109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120

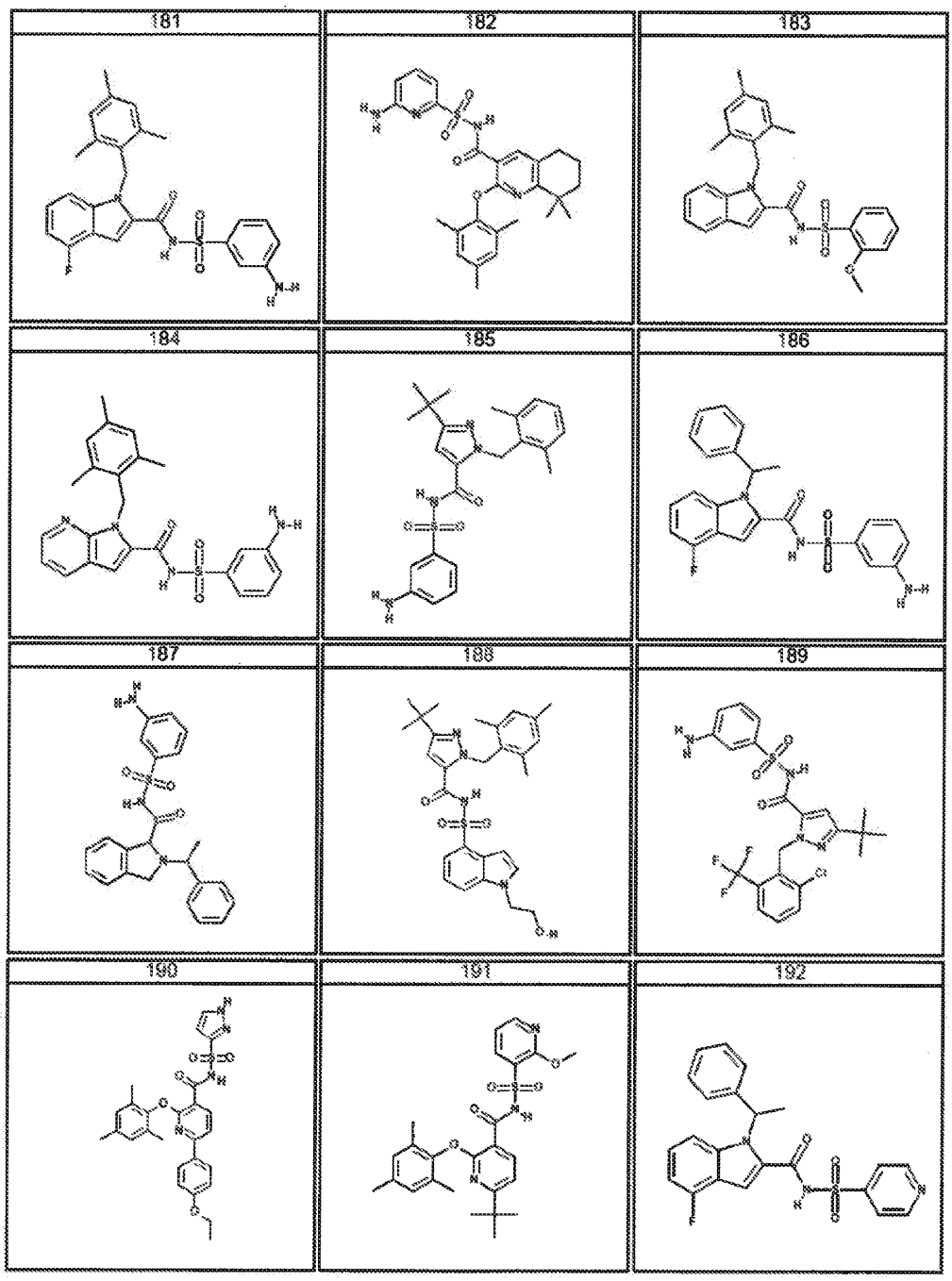

121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132

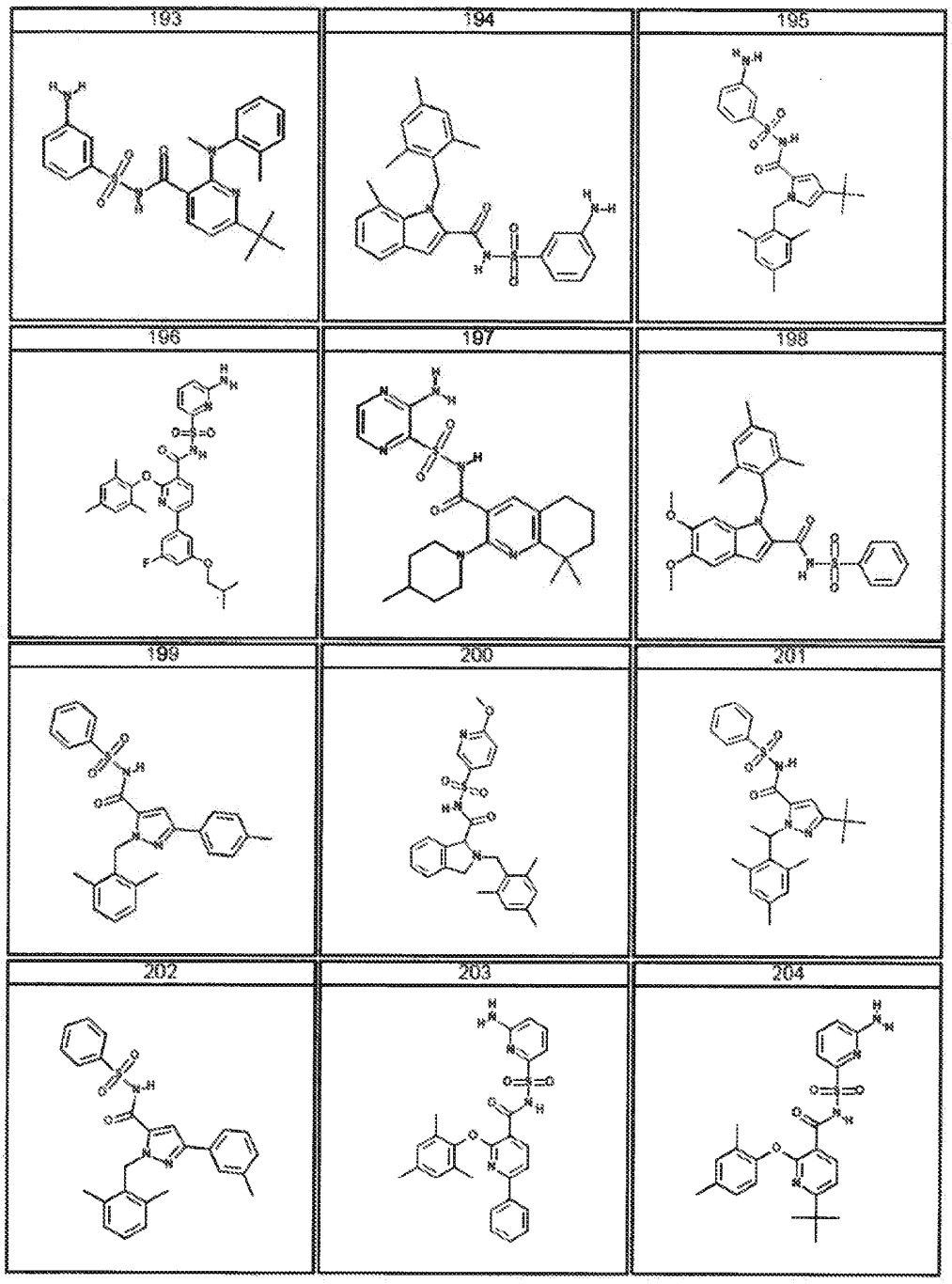

133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144

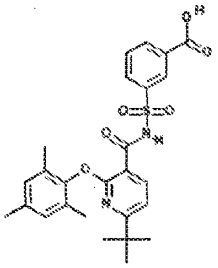
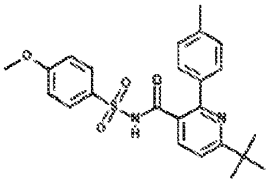
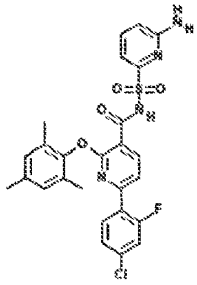
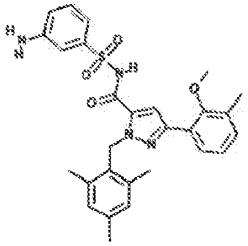
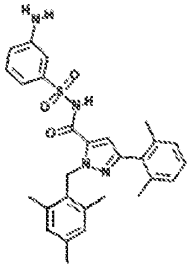
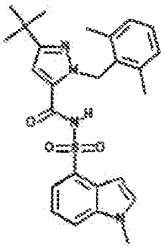
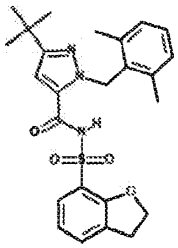
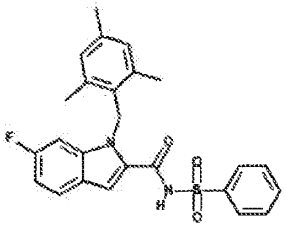
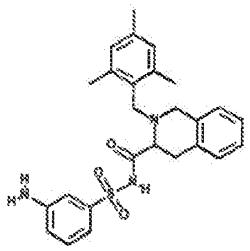
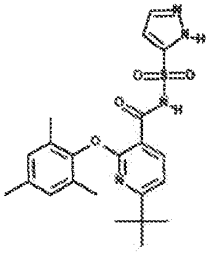
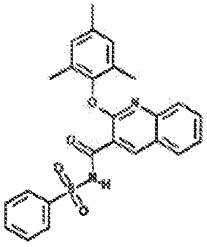
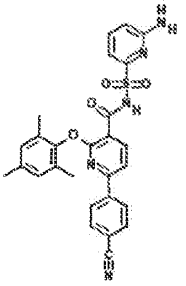
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

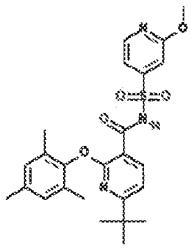
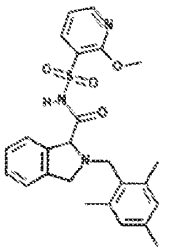
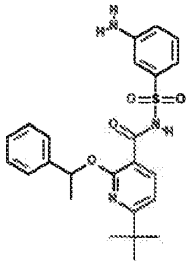
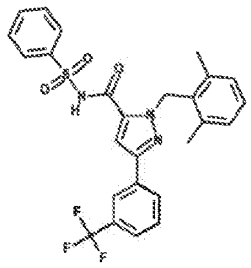
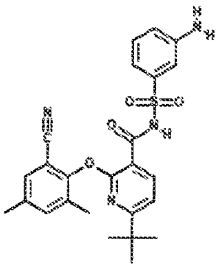
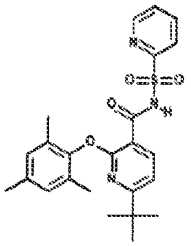
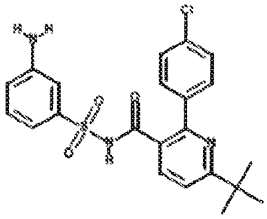
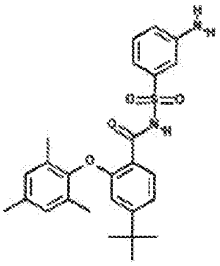
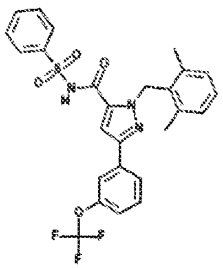
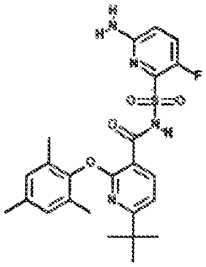
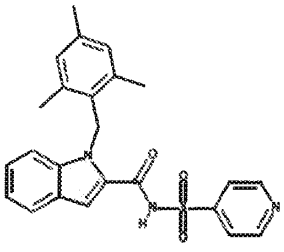
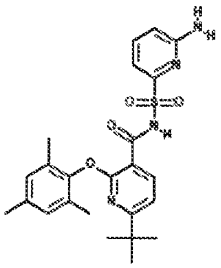
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

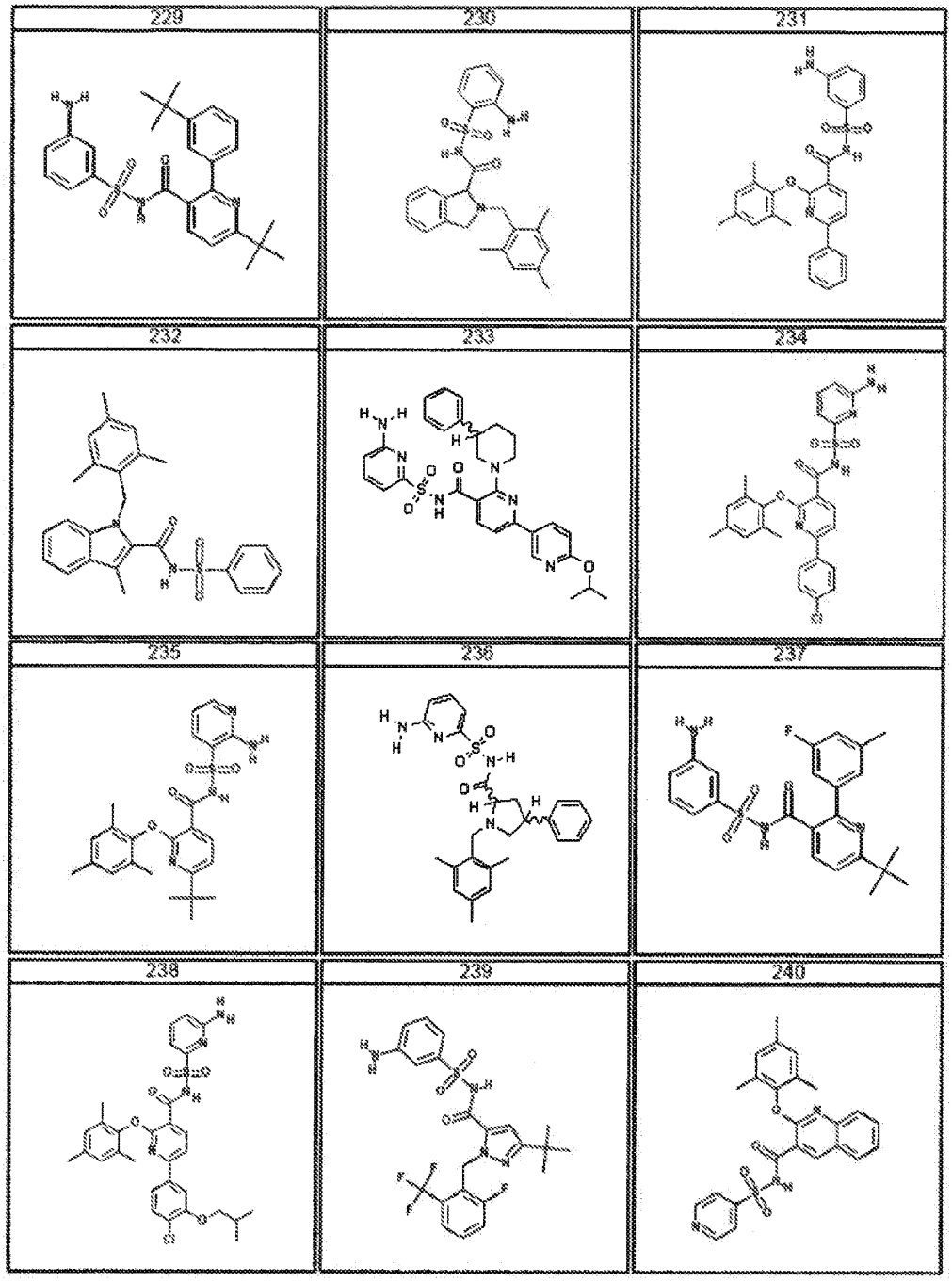
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

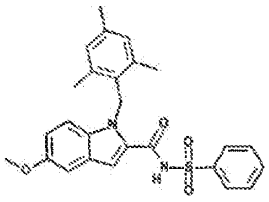
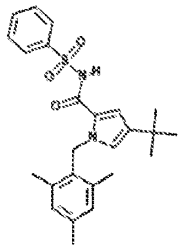
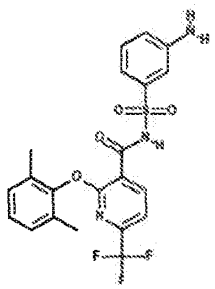
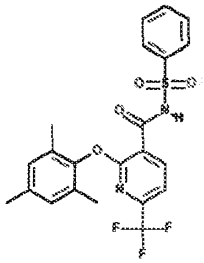
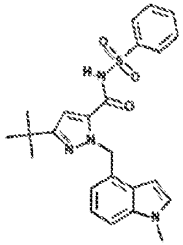
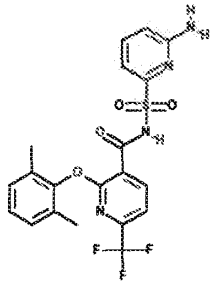
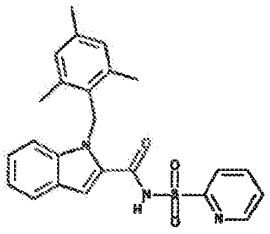
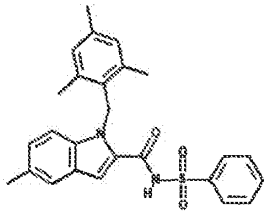
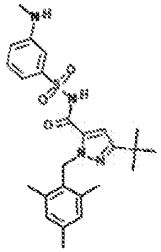
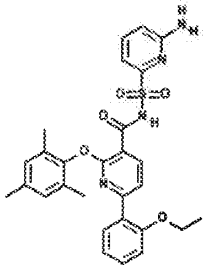
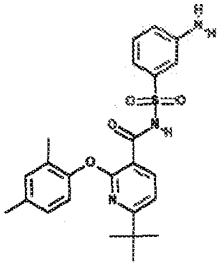
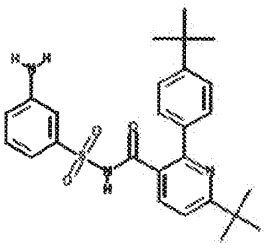

181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192

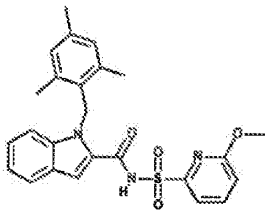
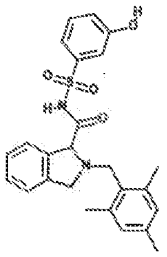
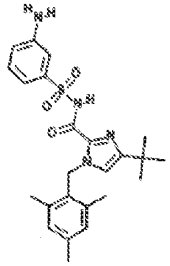
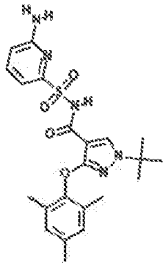
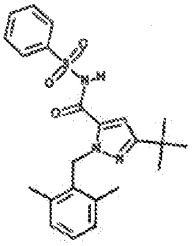
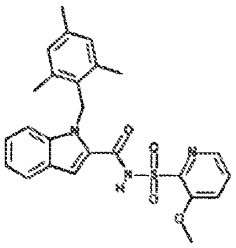
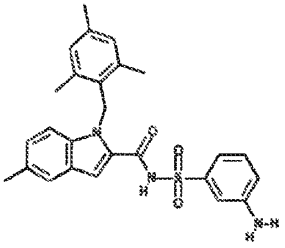
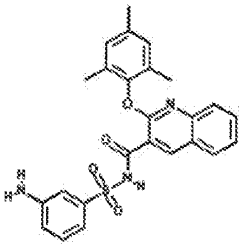
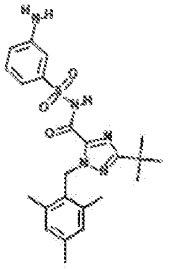
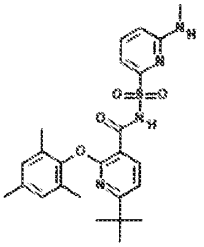
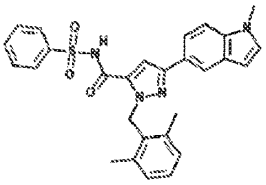
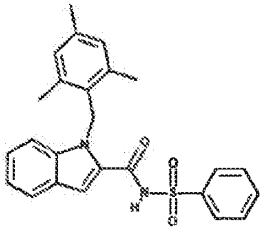

193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204

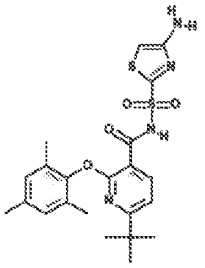
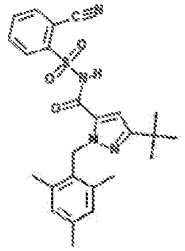
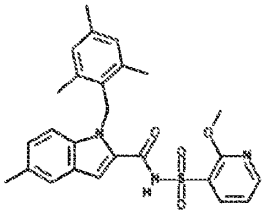
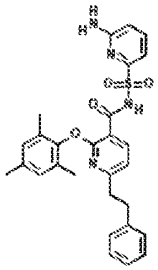
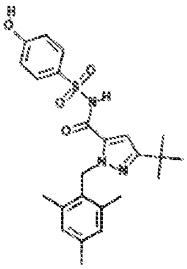
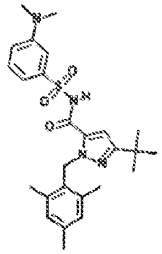
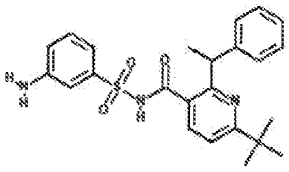
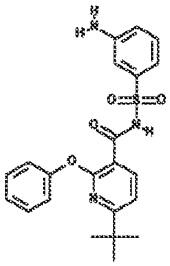
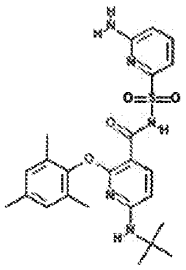
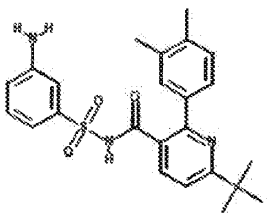
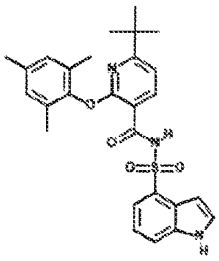
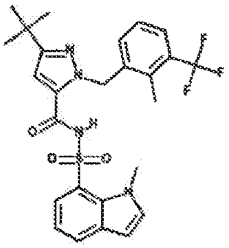
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

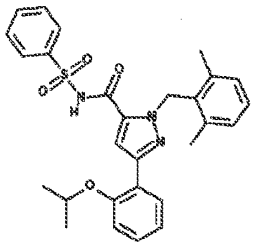
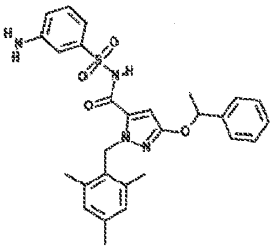
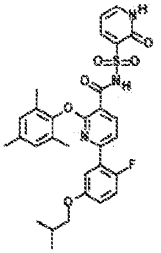
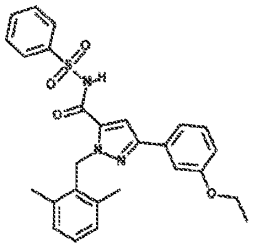
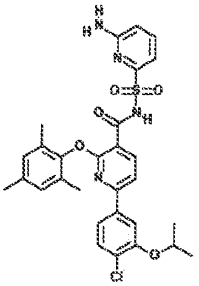
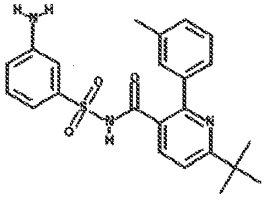
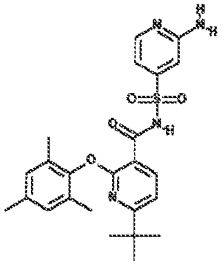
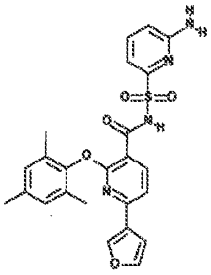
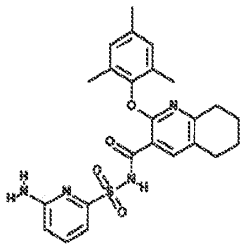
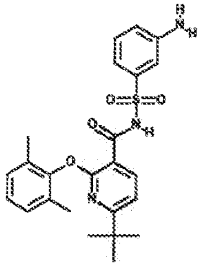
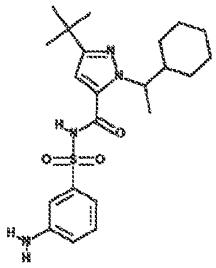
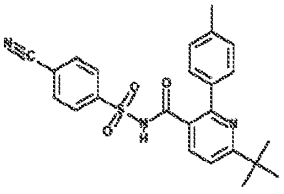
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

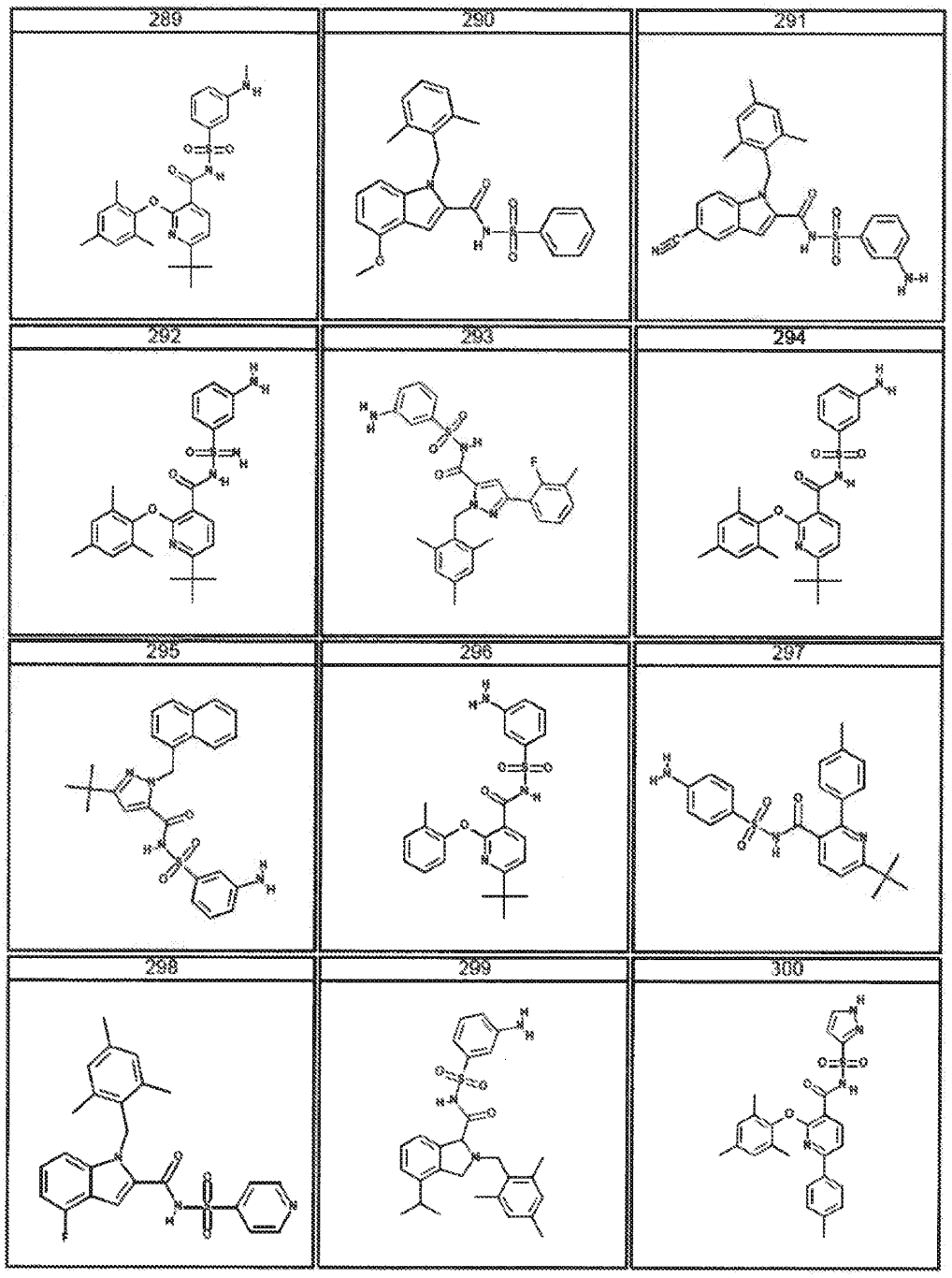

229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240

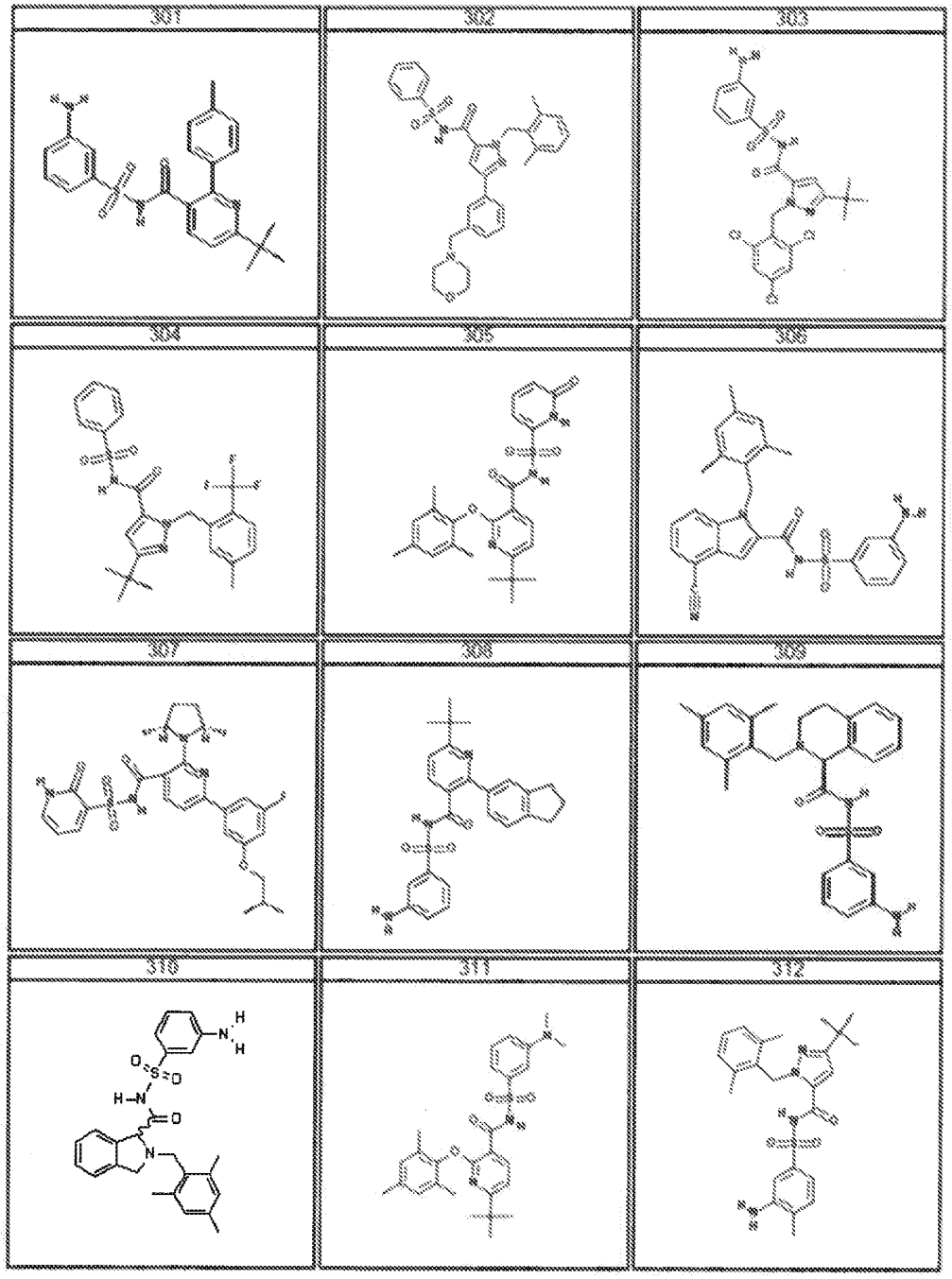
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

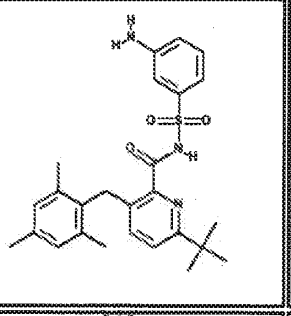
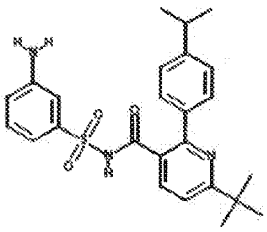
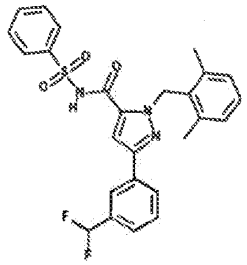
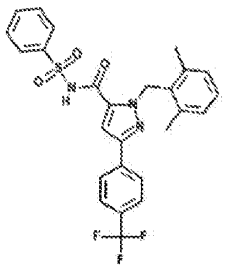
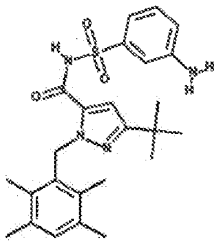
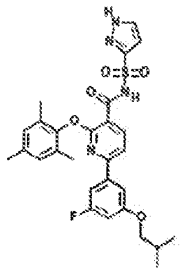
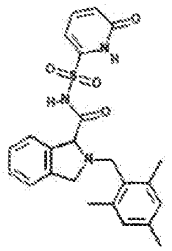
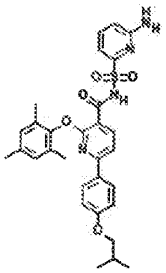
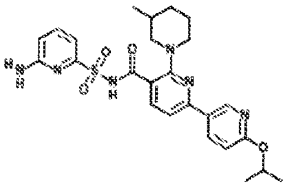
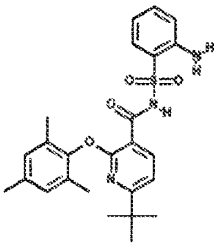
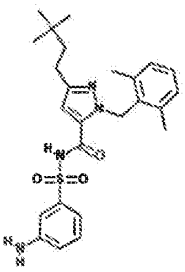
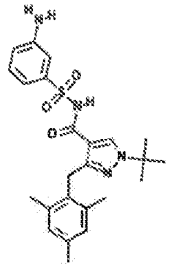
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

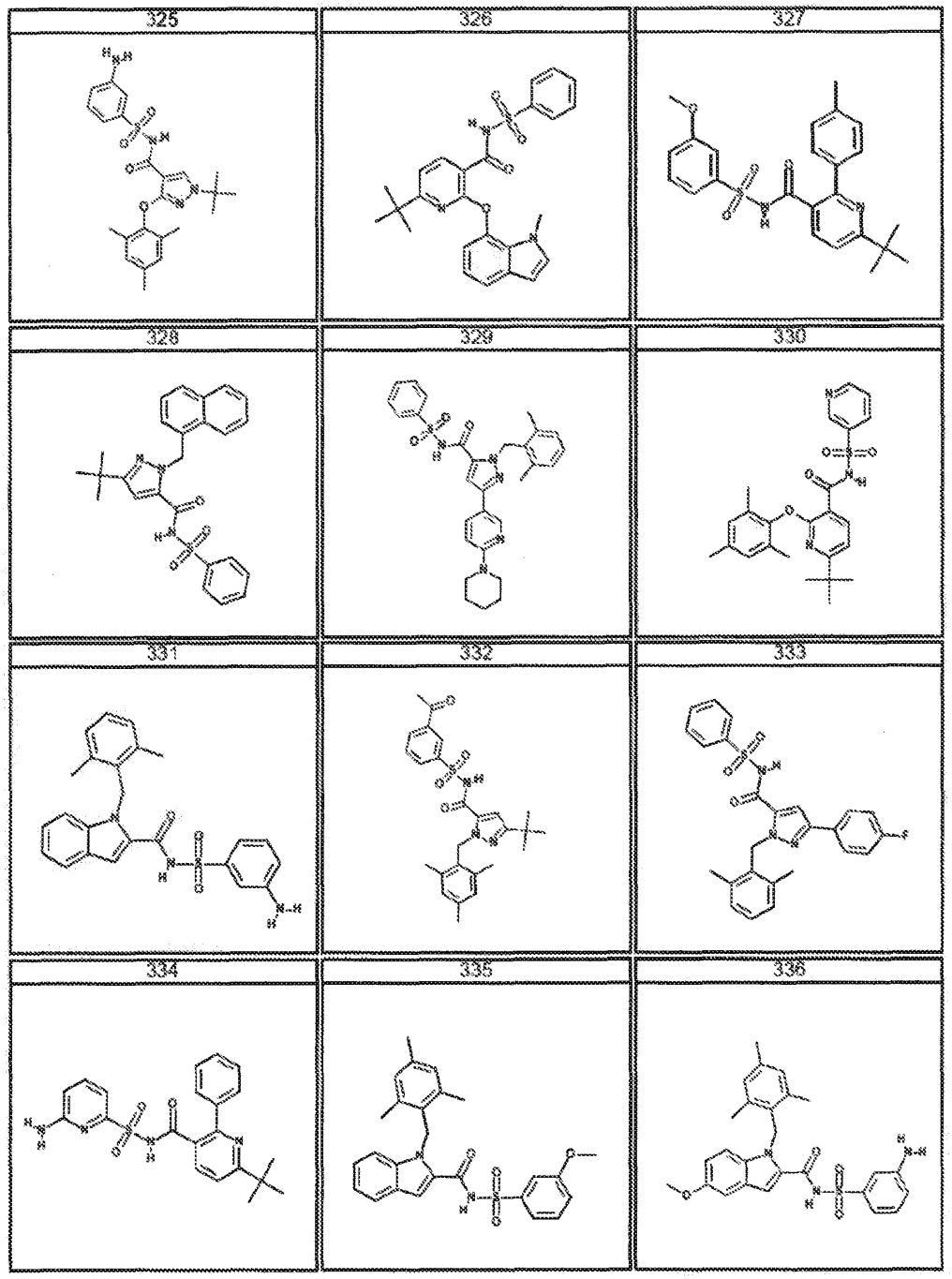
265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

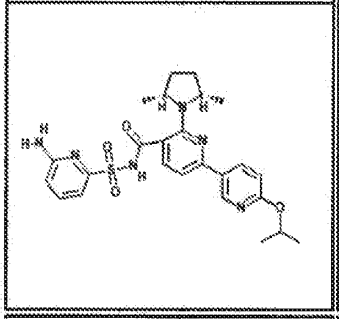
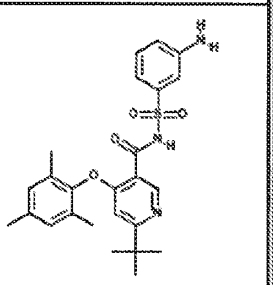
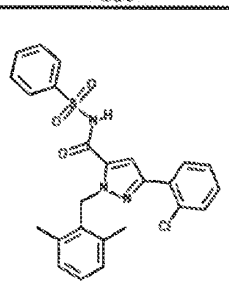
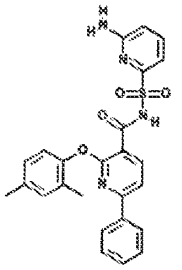
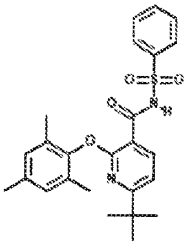
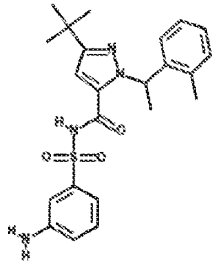
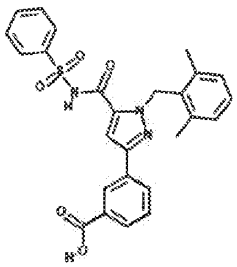
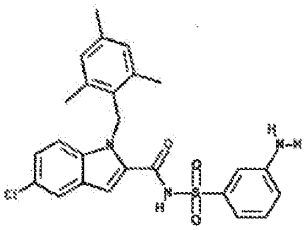
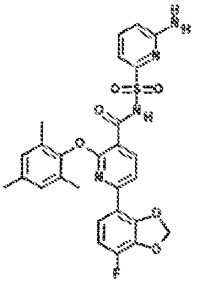
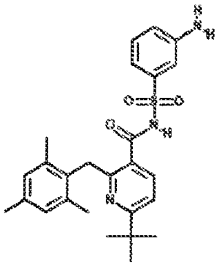
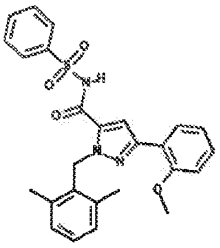
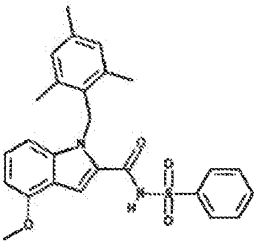
277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		

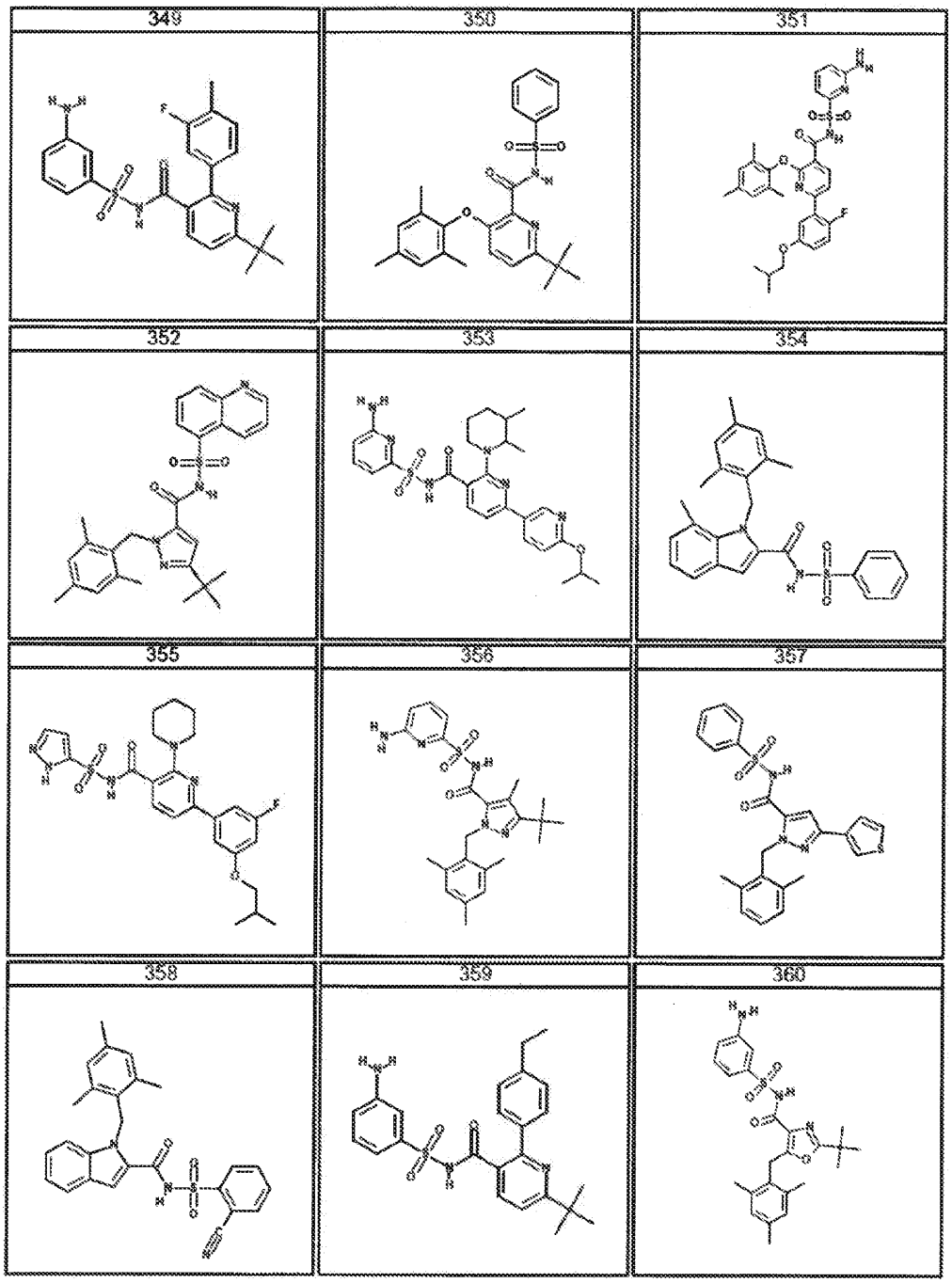

289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300

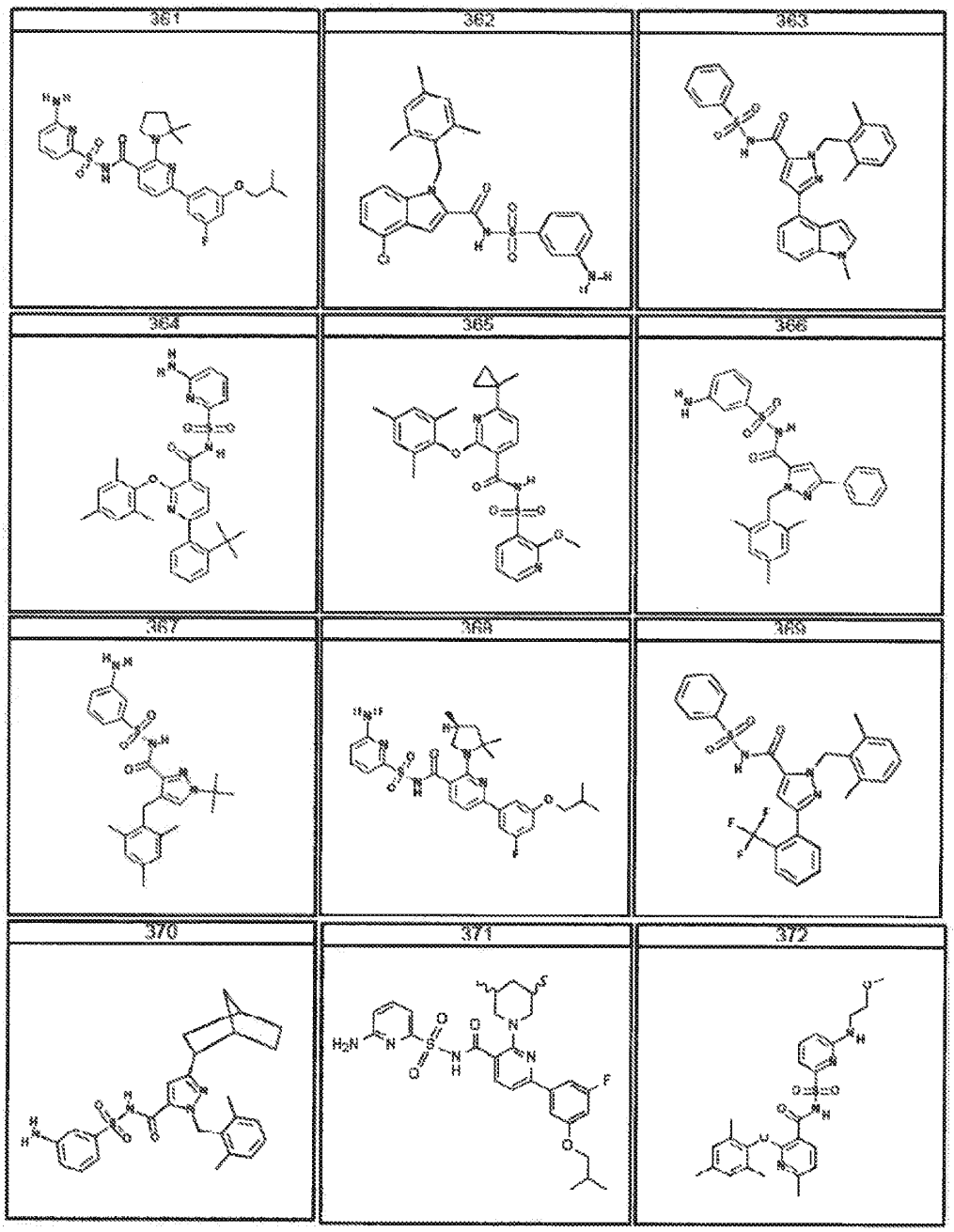

301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312

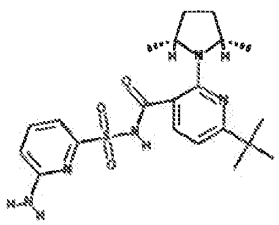
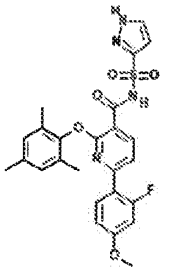
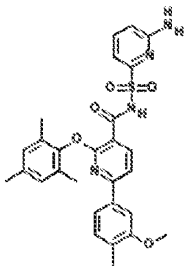
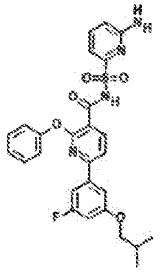
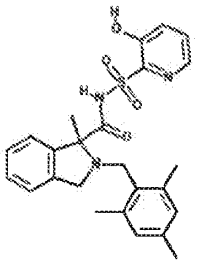
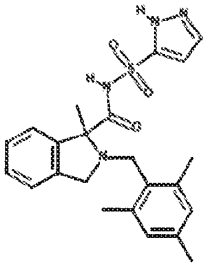
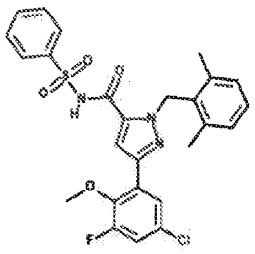
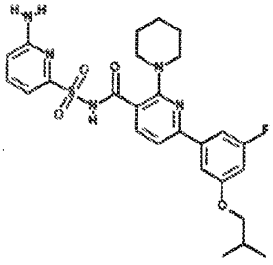
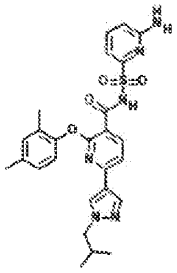
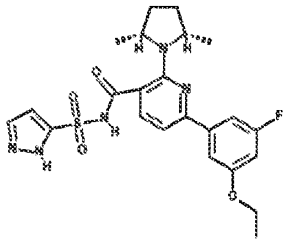
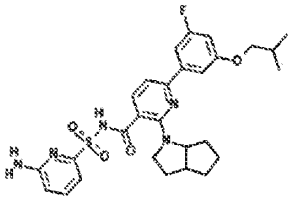
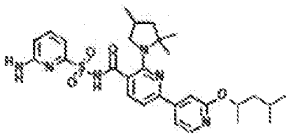
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

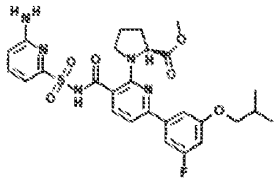
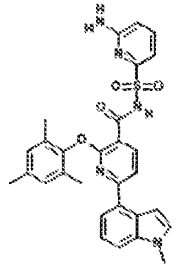
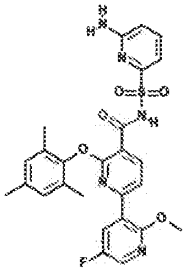
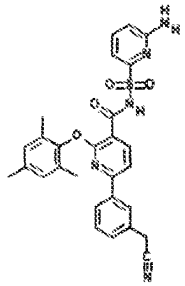
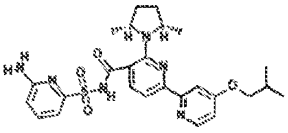
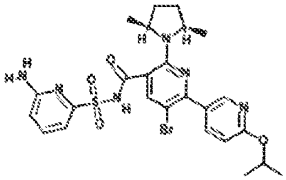
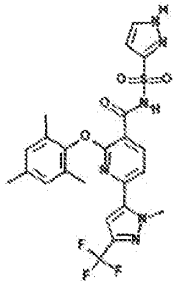
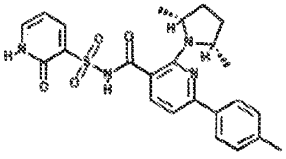
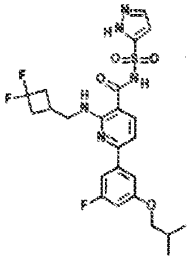
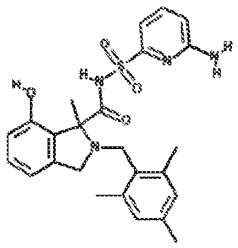
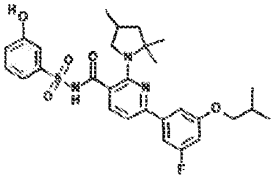
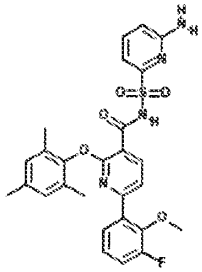

325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336

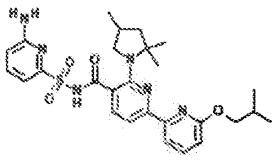
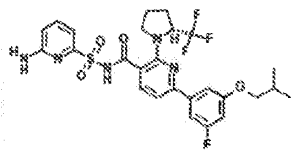
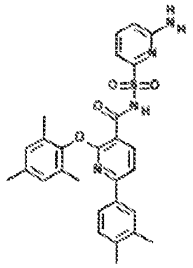
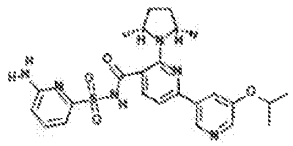
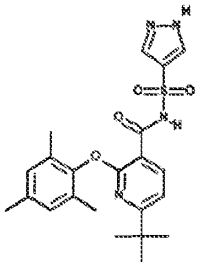
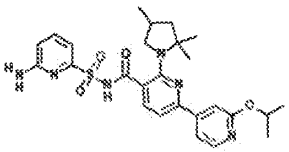
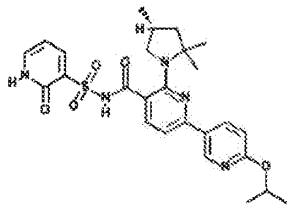
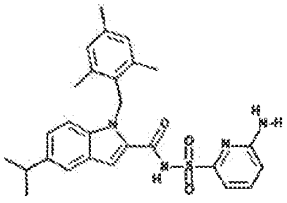
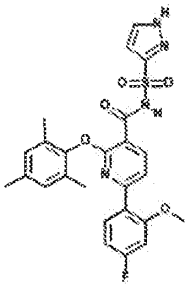
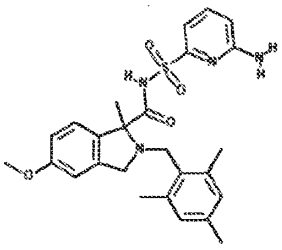
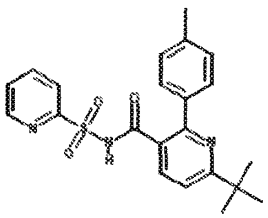
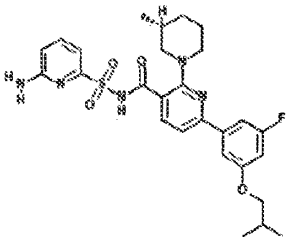
337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345
		
346	347	348
		

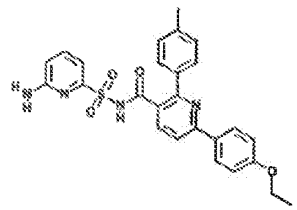
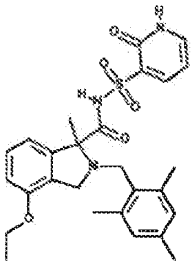
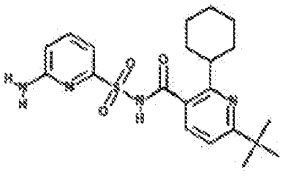
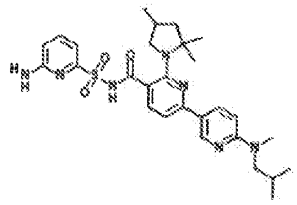
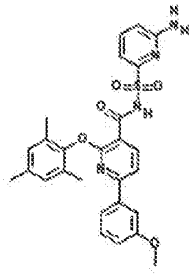
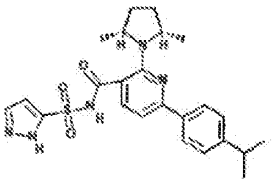
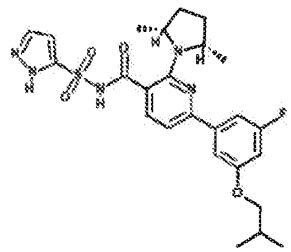
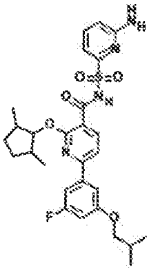
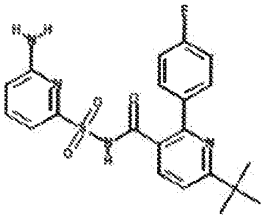
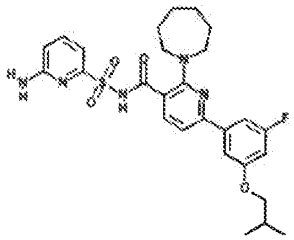
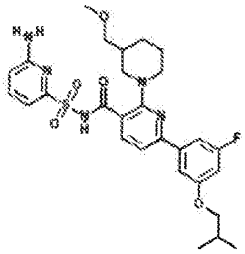
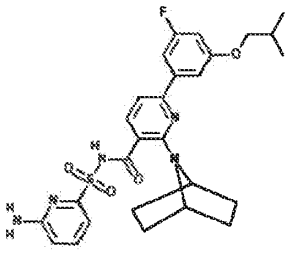

349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360

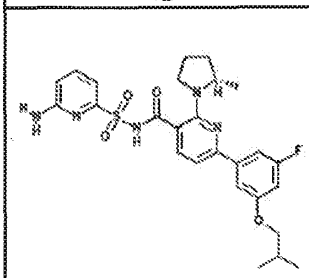
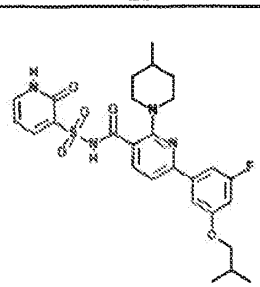
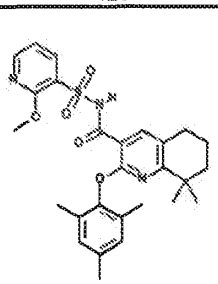
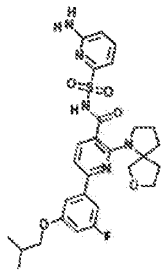
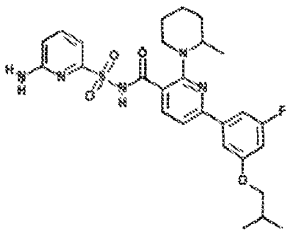
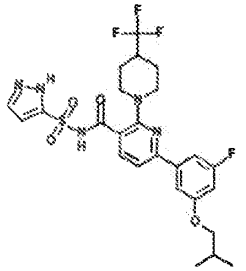
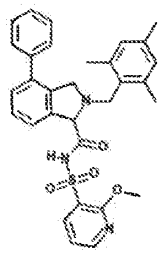
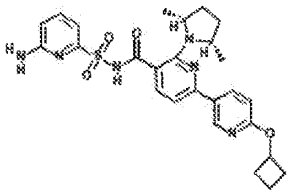
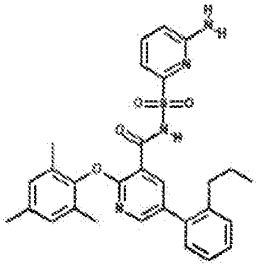
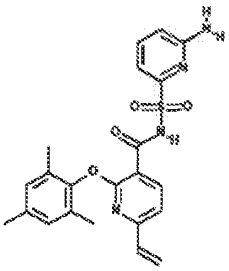
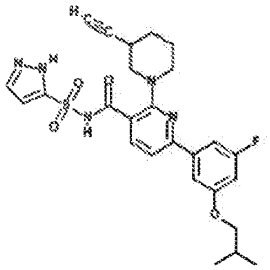
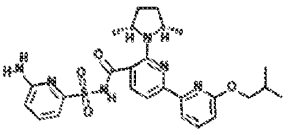

361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372

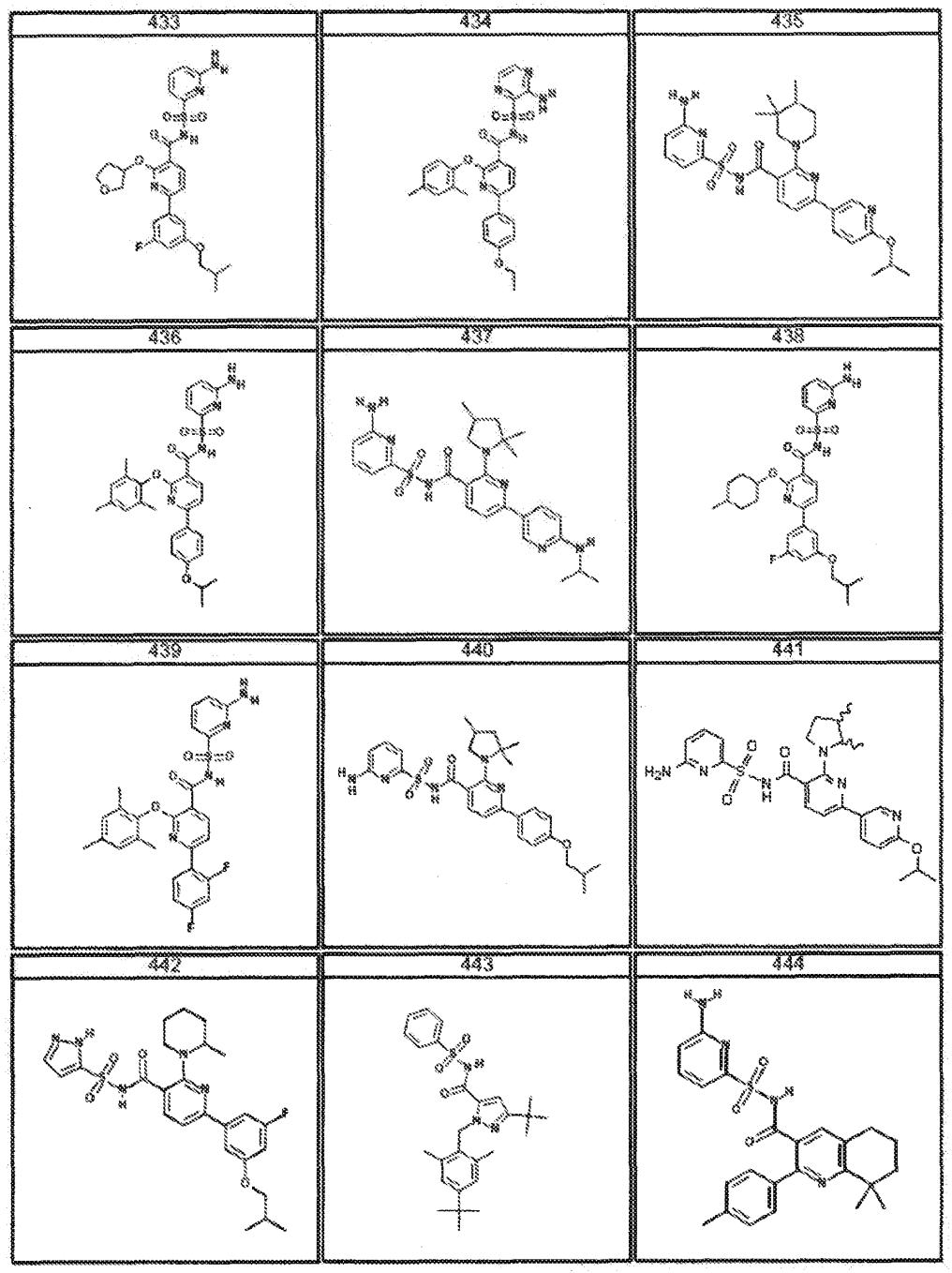
373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

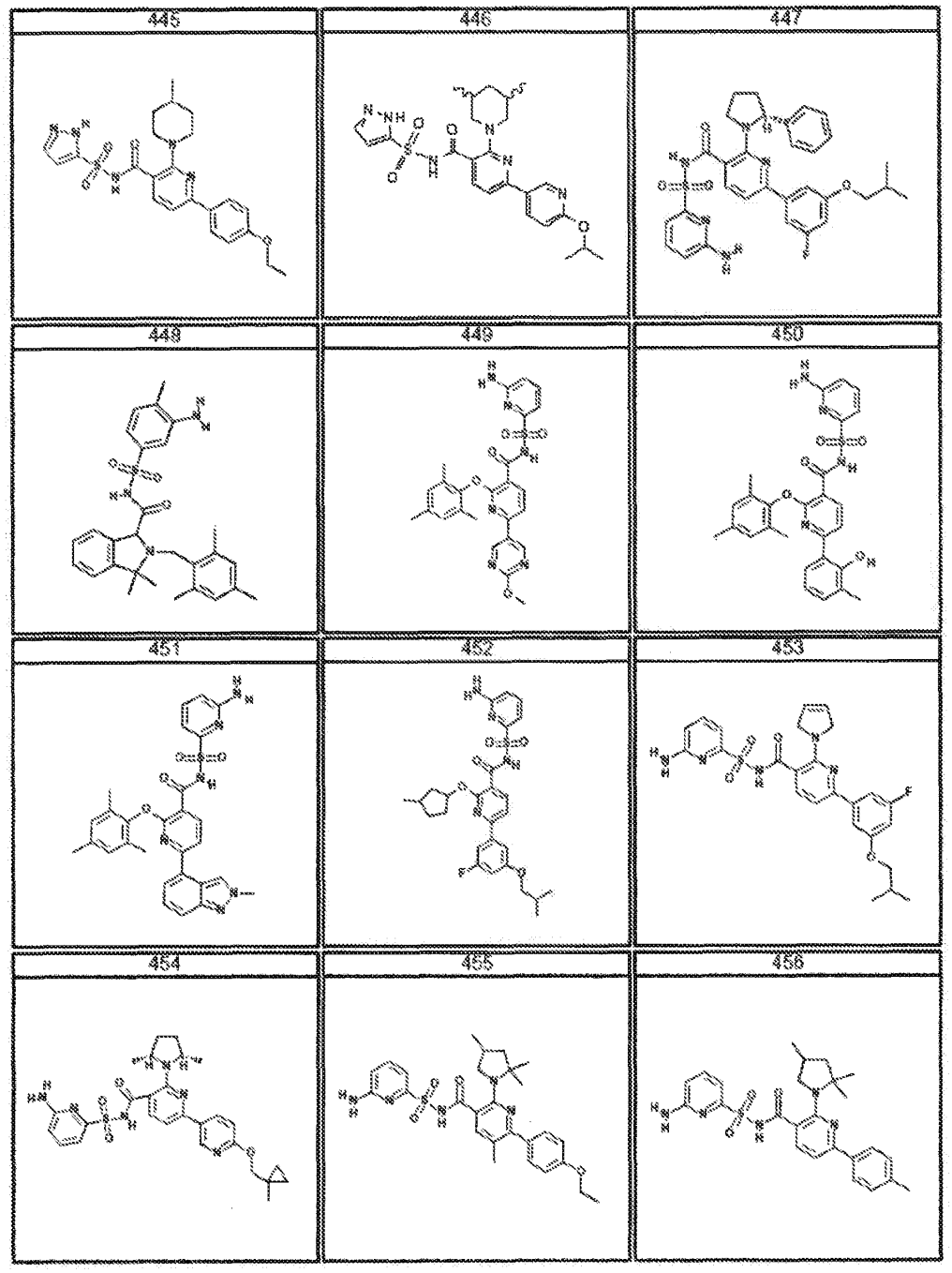
385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

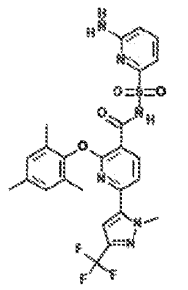
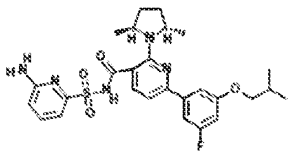
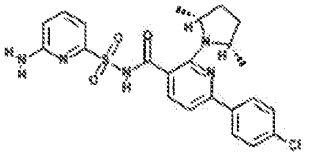
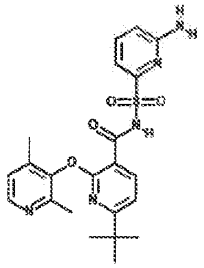
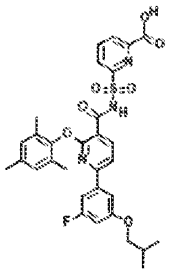
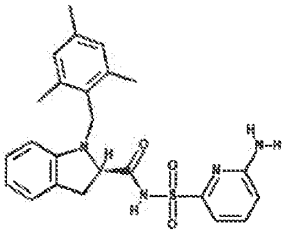
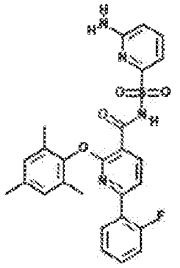
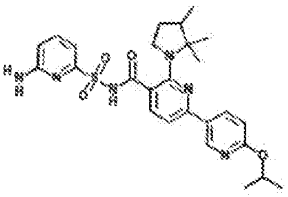
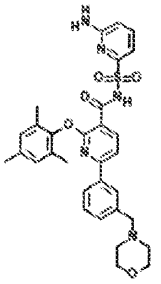
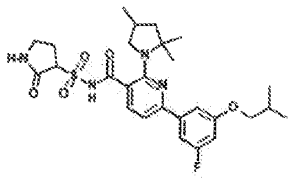
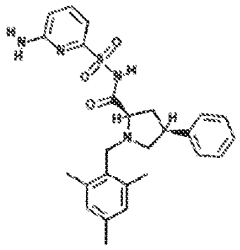
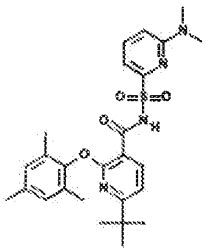
397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

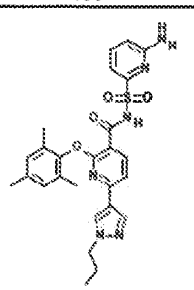
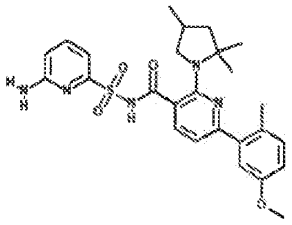
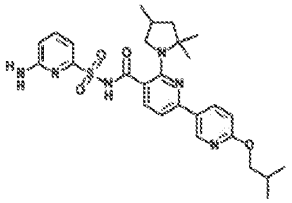
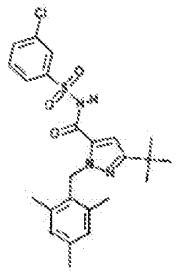
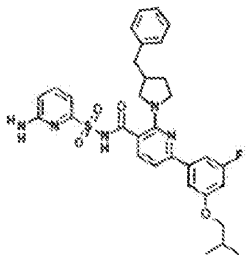
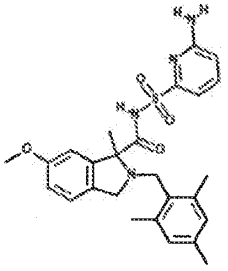
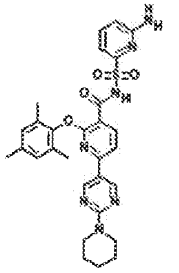
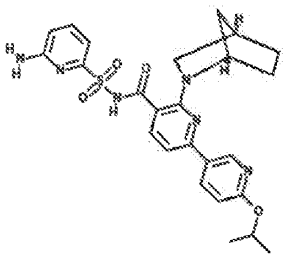
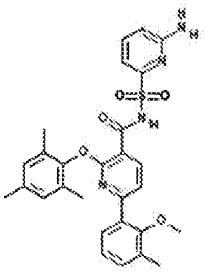
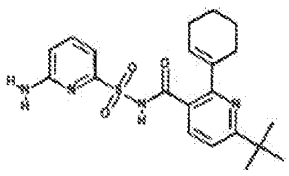
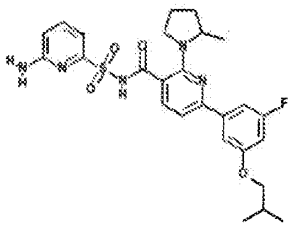
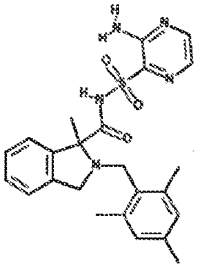
409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

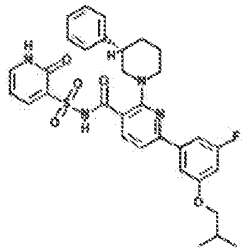
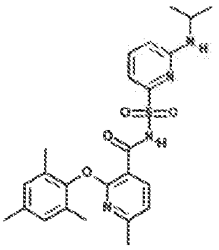
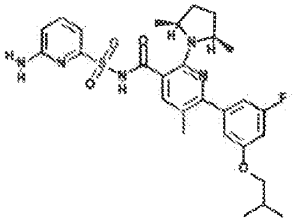
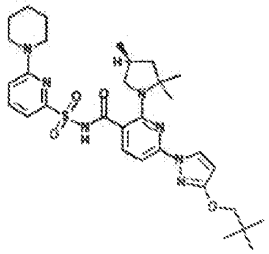
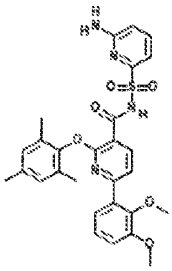
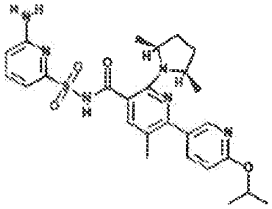
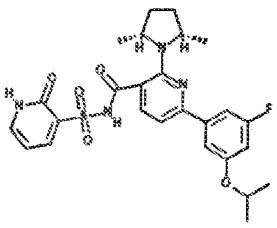
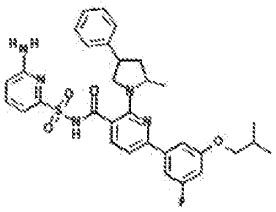
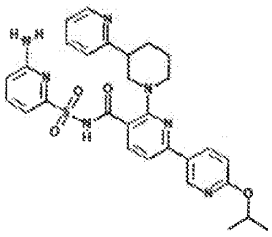
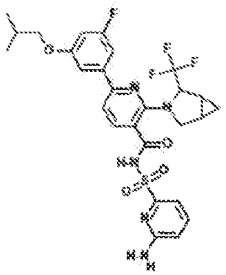
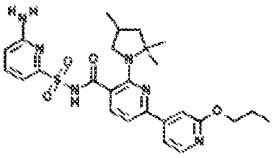
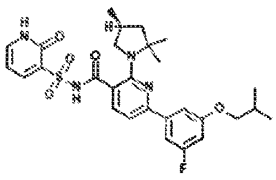
421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

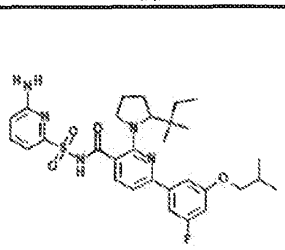
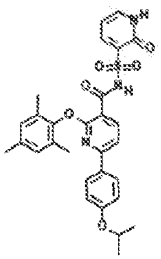
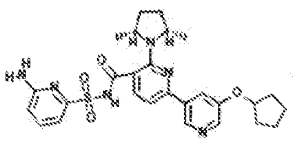
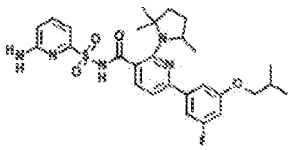
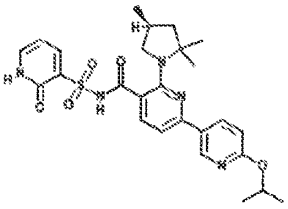
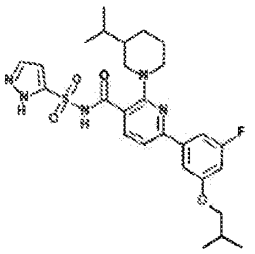
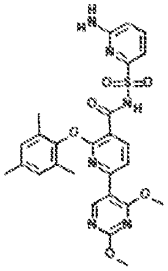
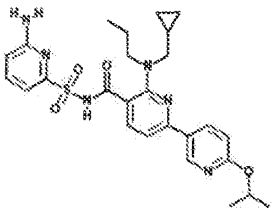
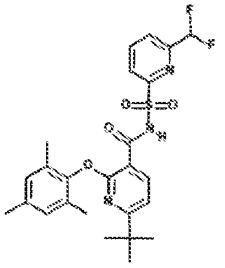
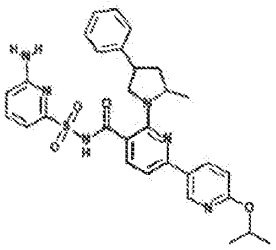
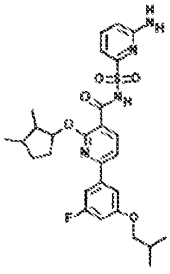
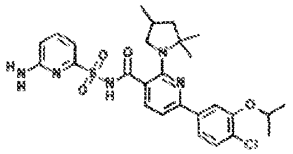

433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444

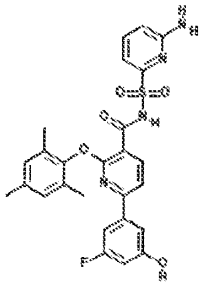
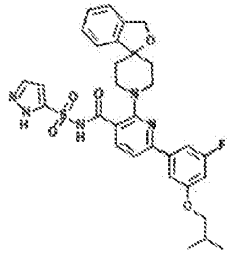
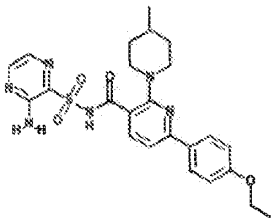
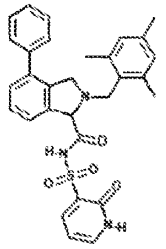
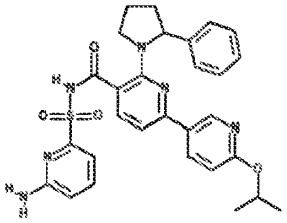
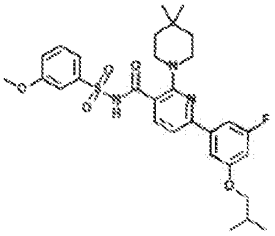
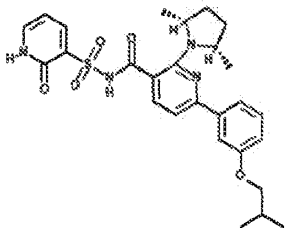
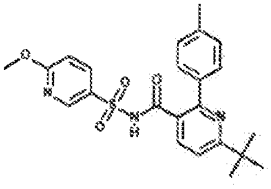
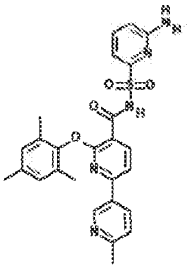
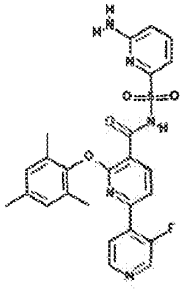
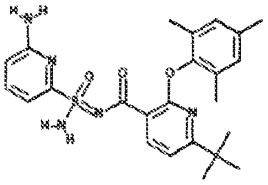
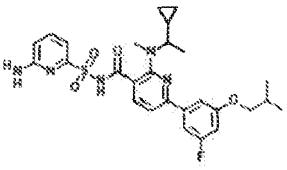

445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456

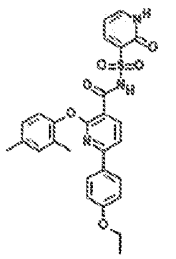
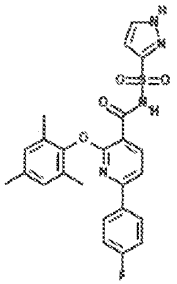
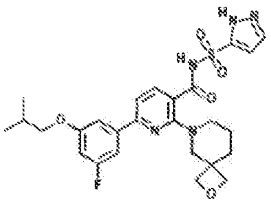
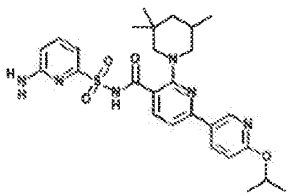
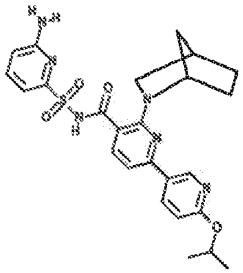
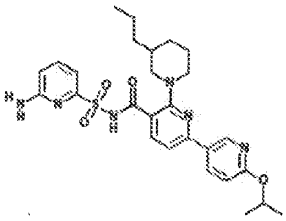
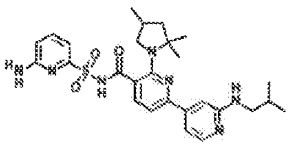
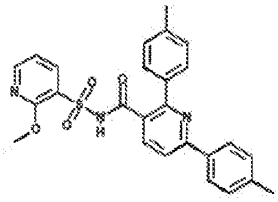
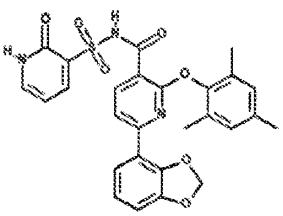
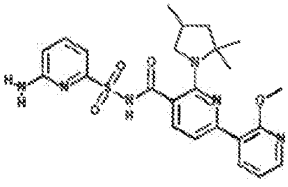
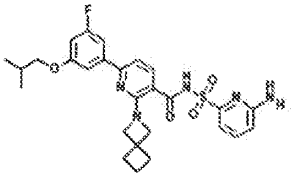
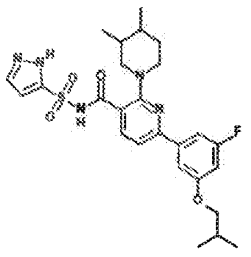
457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

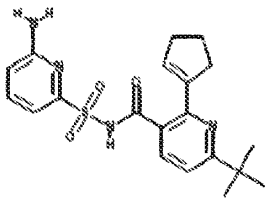
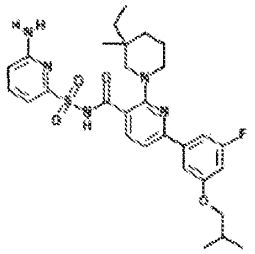
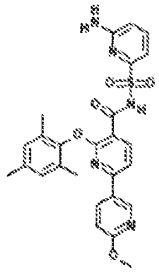
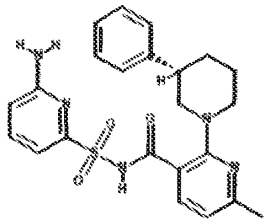
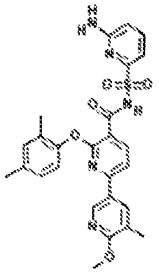
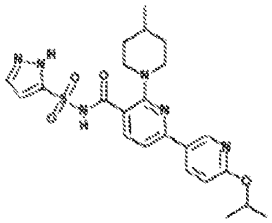
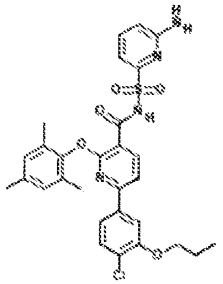
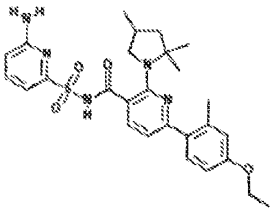
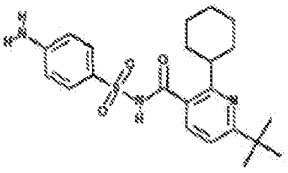
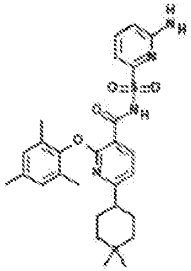
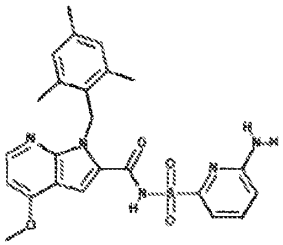
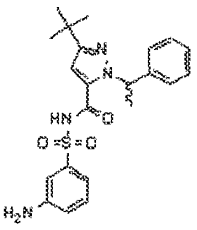
469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		

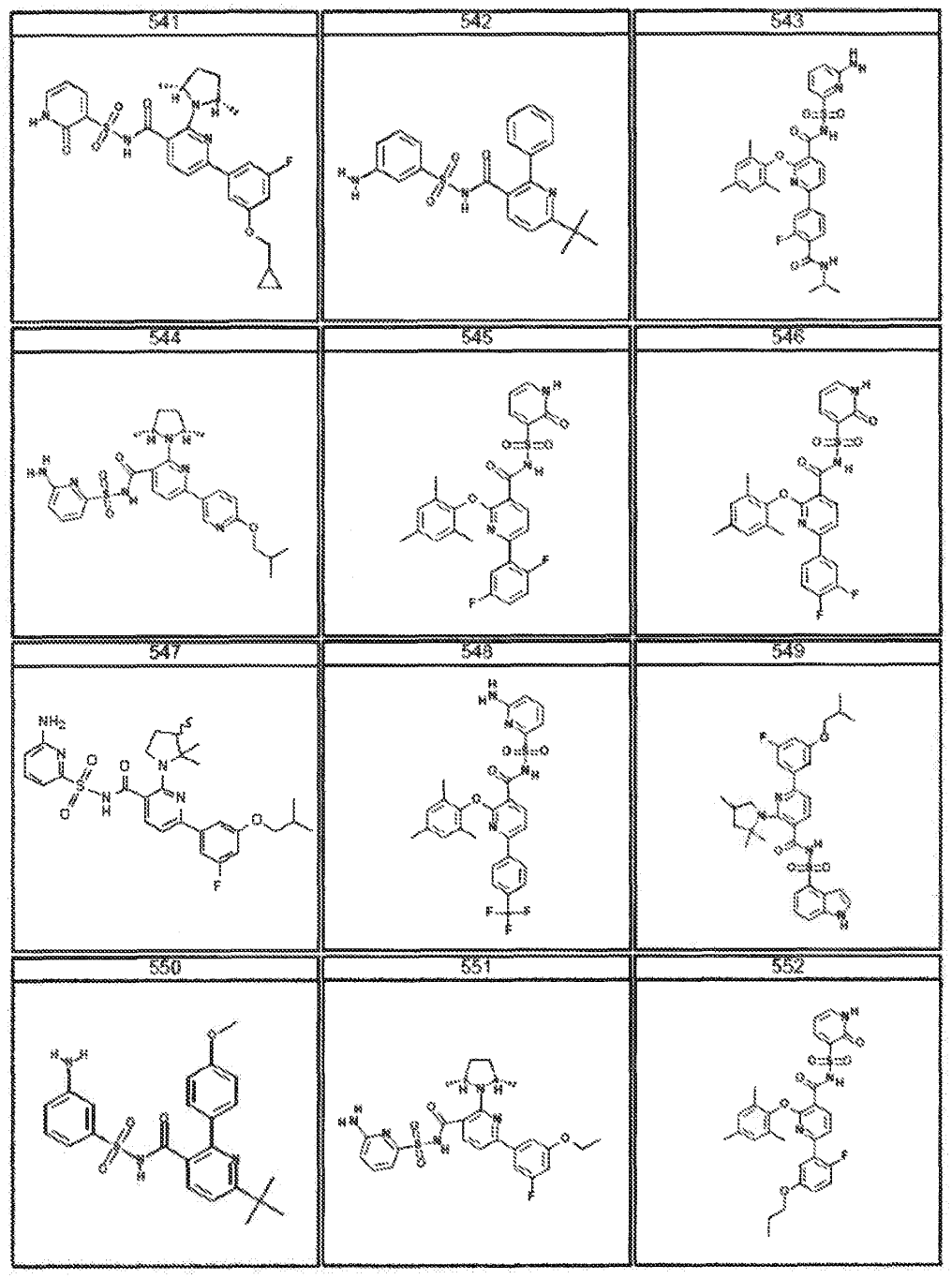
481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		

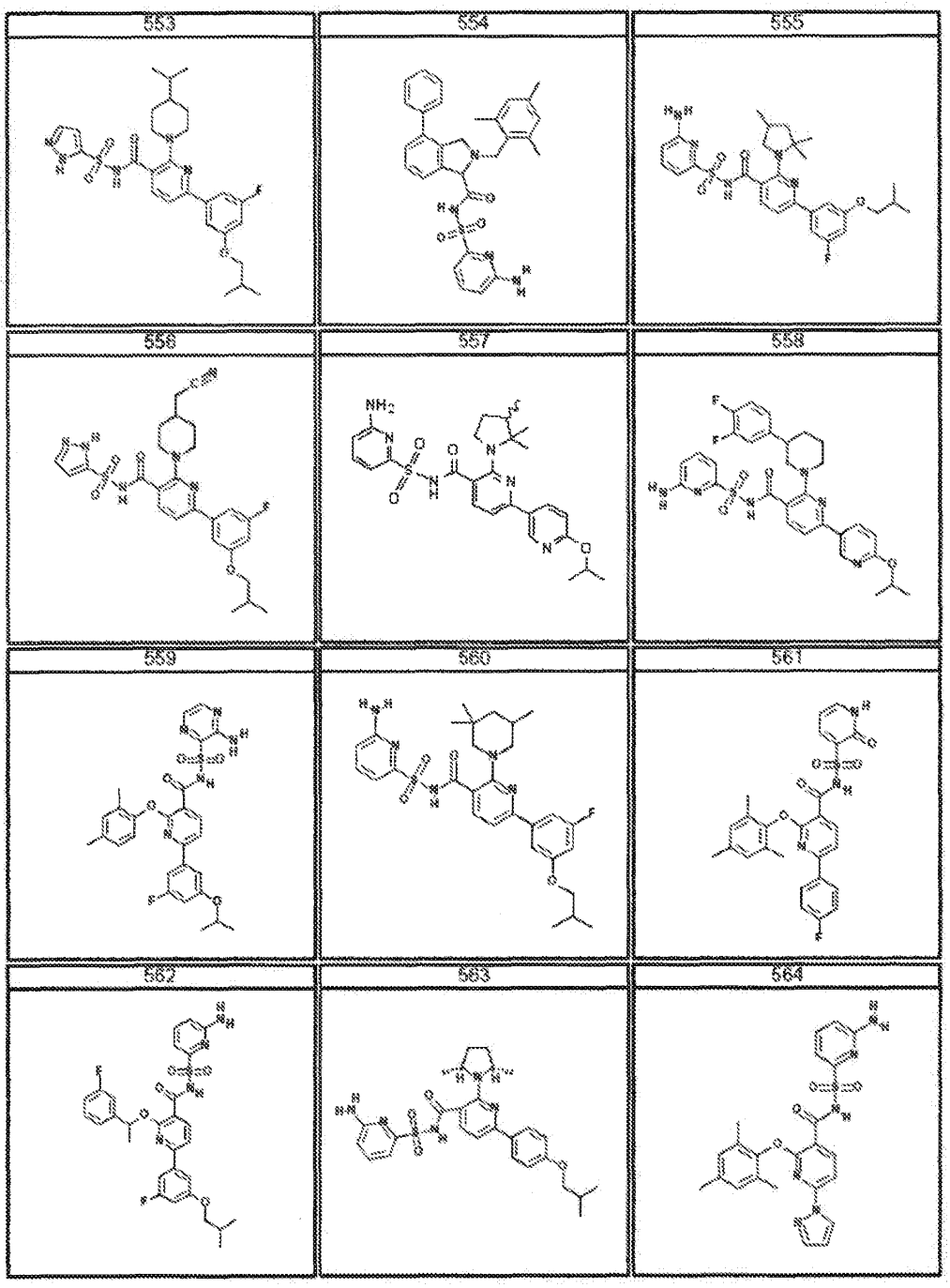
493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

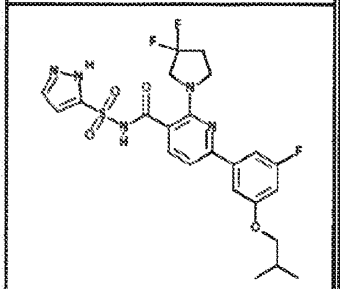
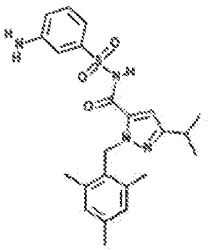
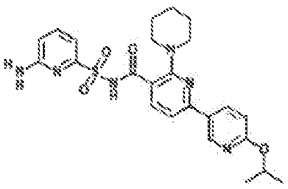
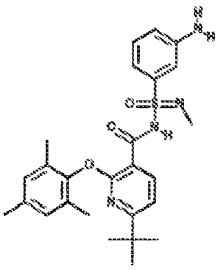
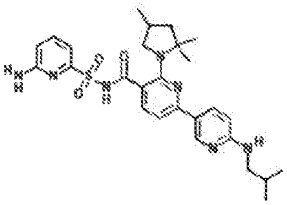
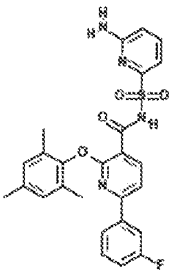
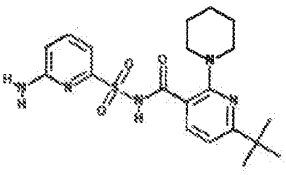
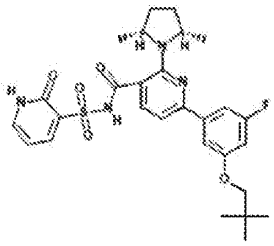
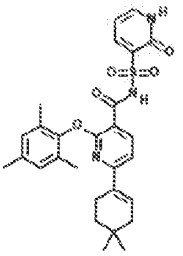
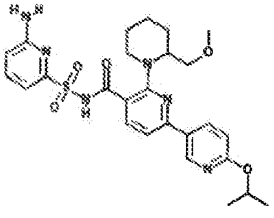
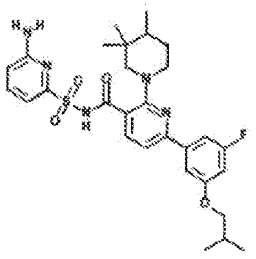
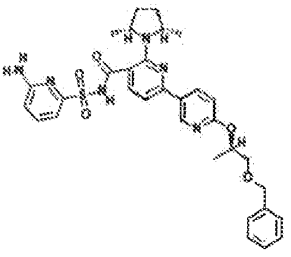
505	506	507
		
508	509	510
		
511	512	513
		
514	515	516
		

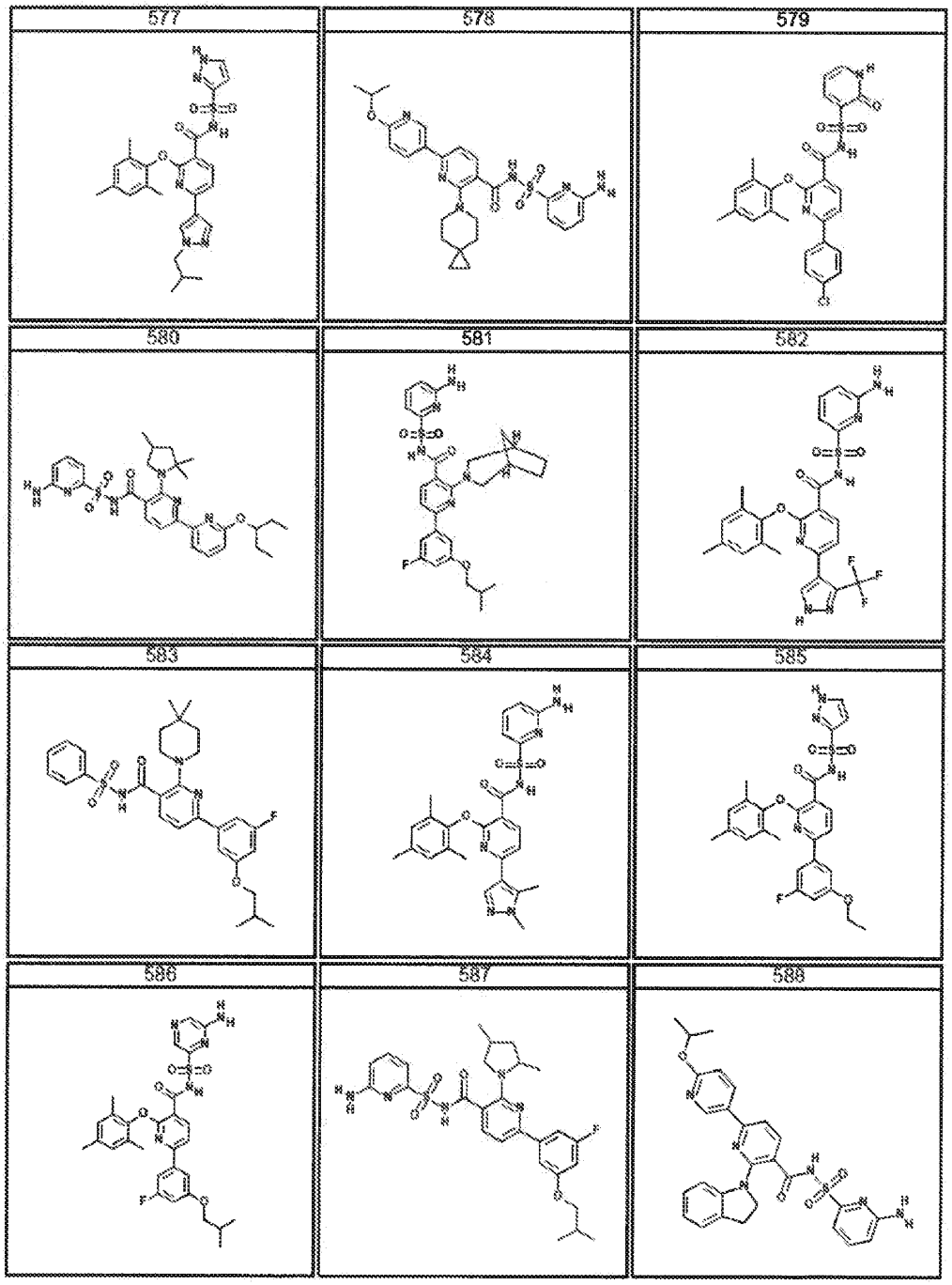
517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		
526	527	528
		

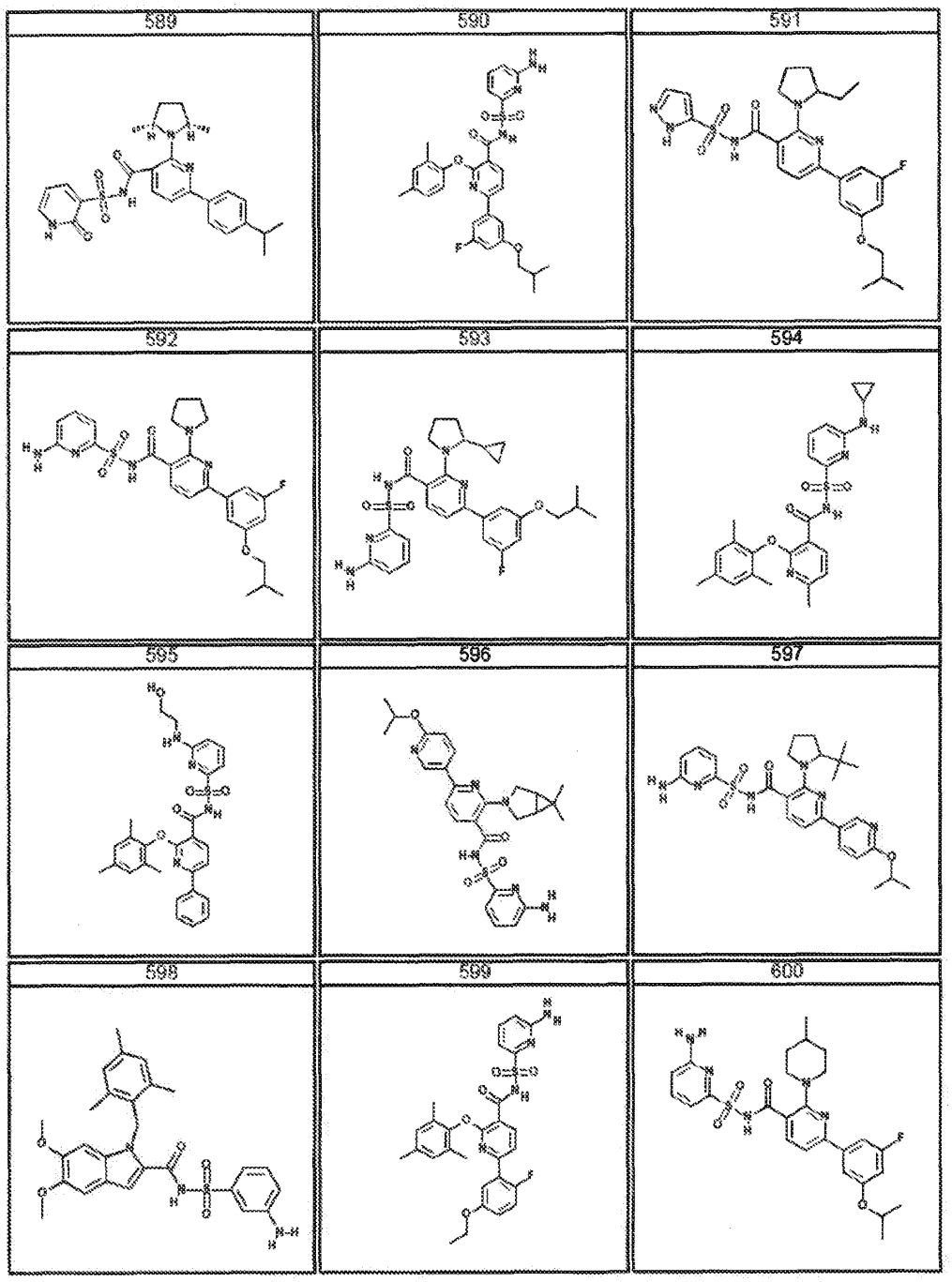
529	530	531
		
532	533	534
		
535	536	537
		
538	539	540
		

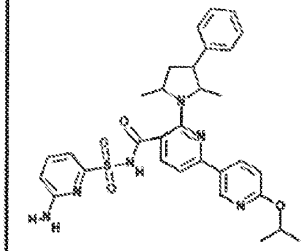
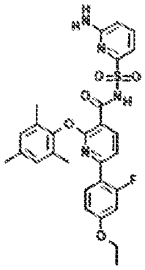
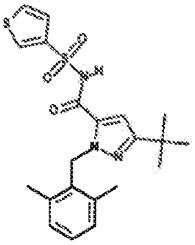
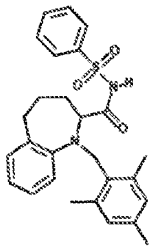
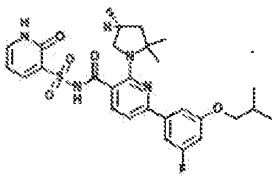
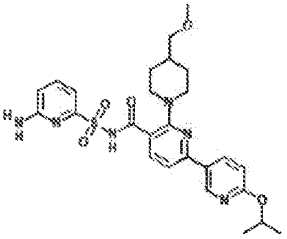
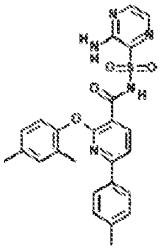
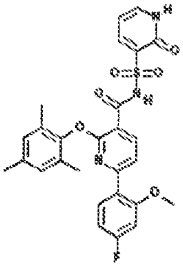
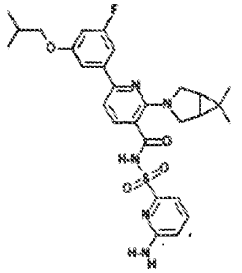
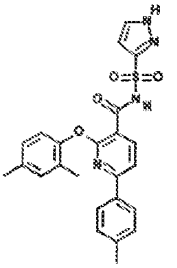
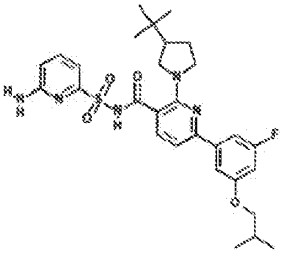
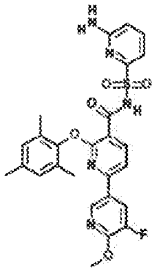

541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552

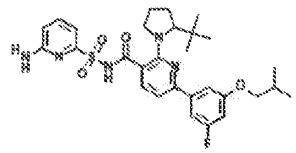
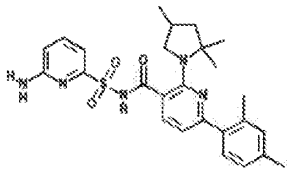
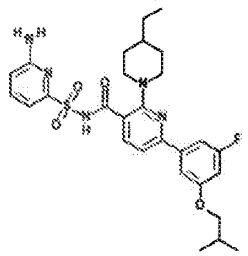
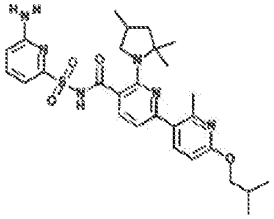
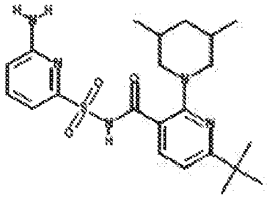
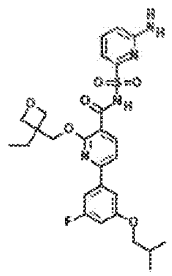
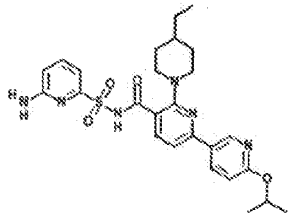
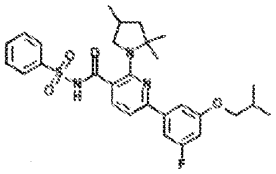
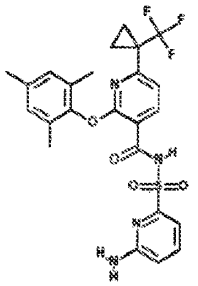
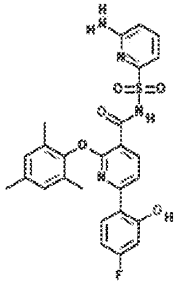
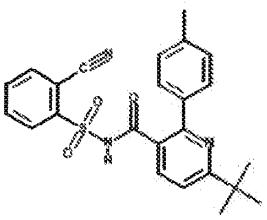
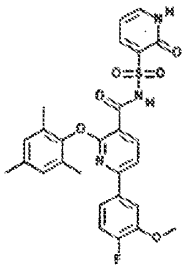

553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564

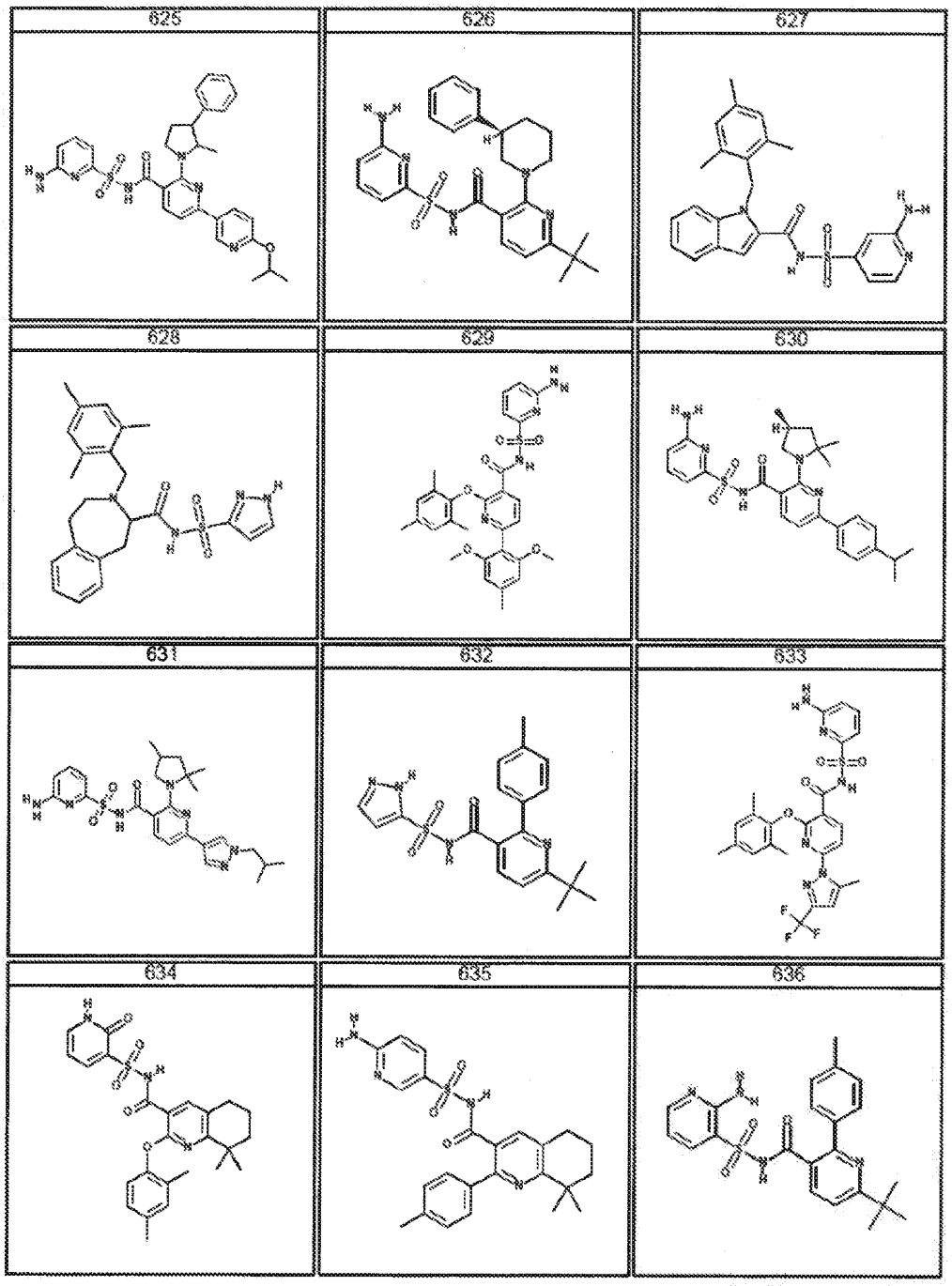
565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		

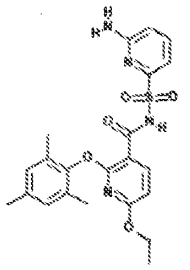
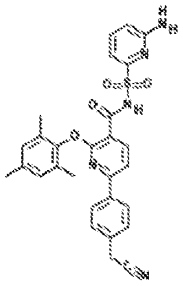
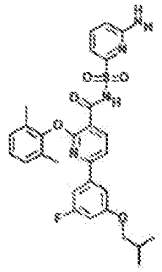
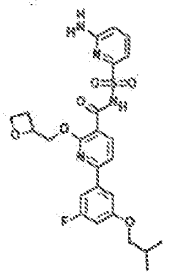
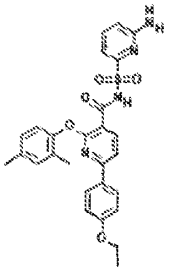
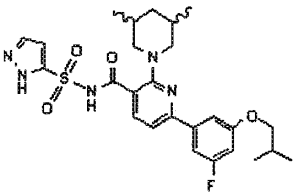
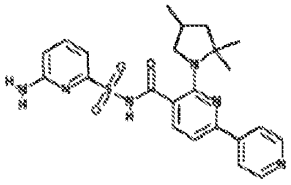
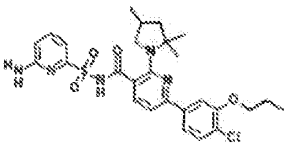
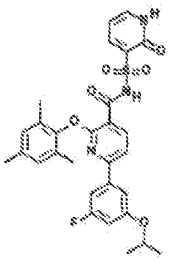
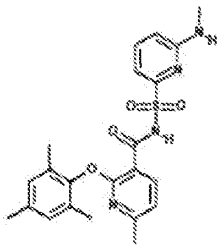
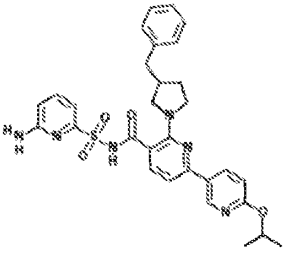
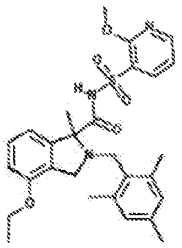

577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588

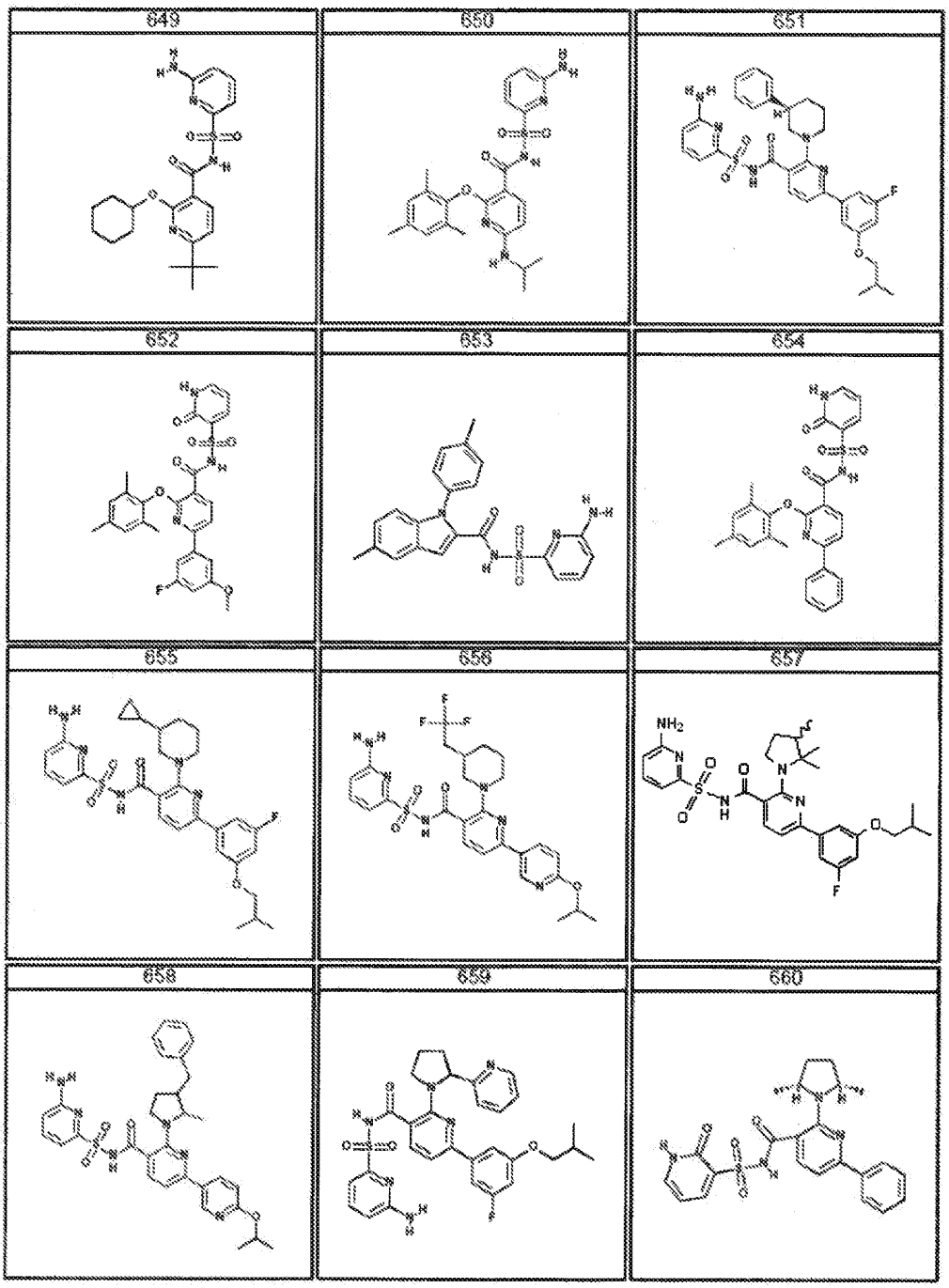

589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600

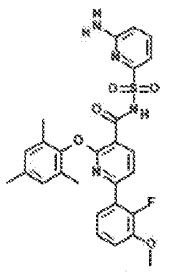
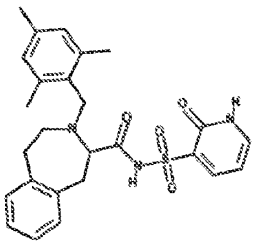
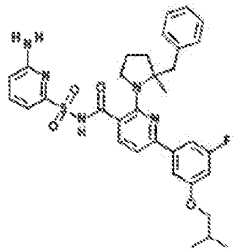
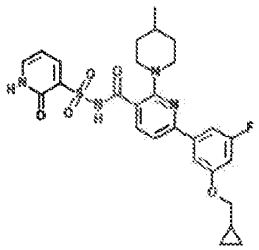
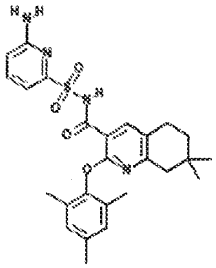
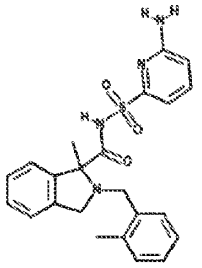
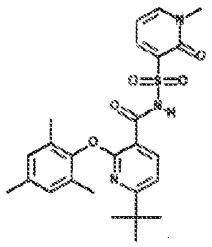
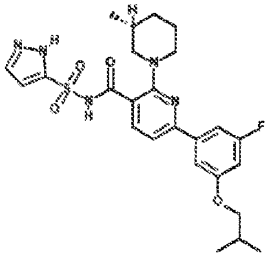
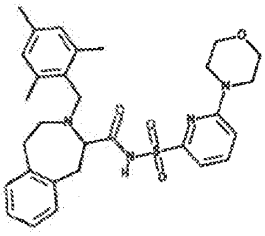
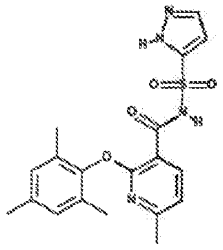
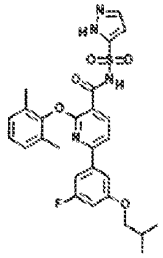
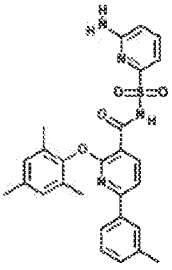
601	602	603
		
604	605	606
		
607	608	609
		
610	611	612
		

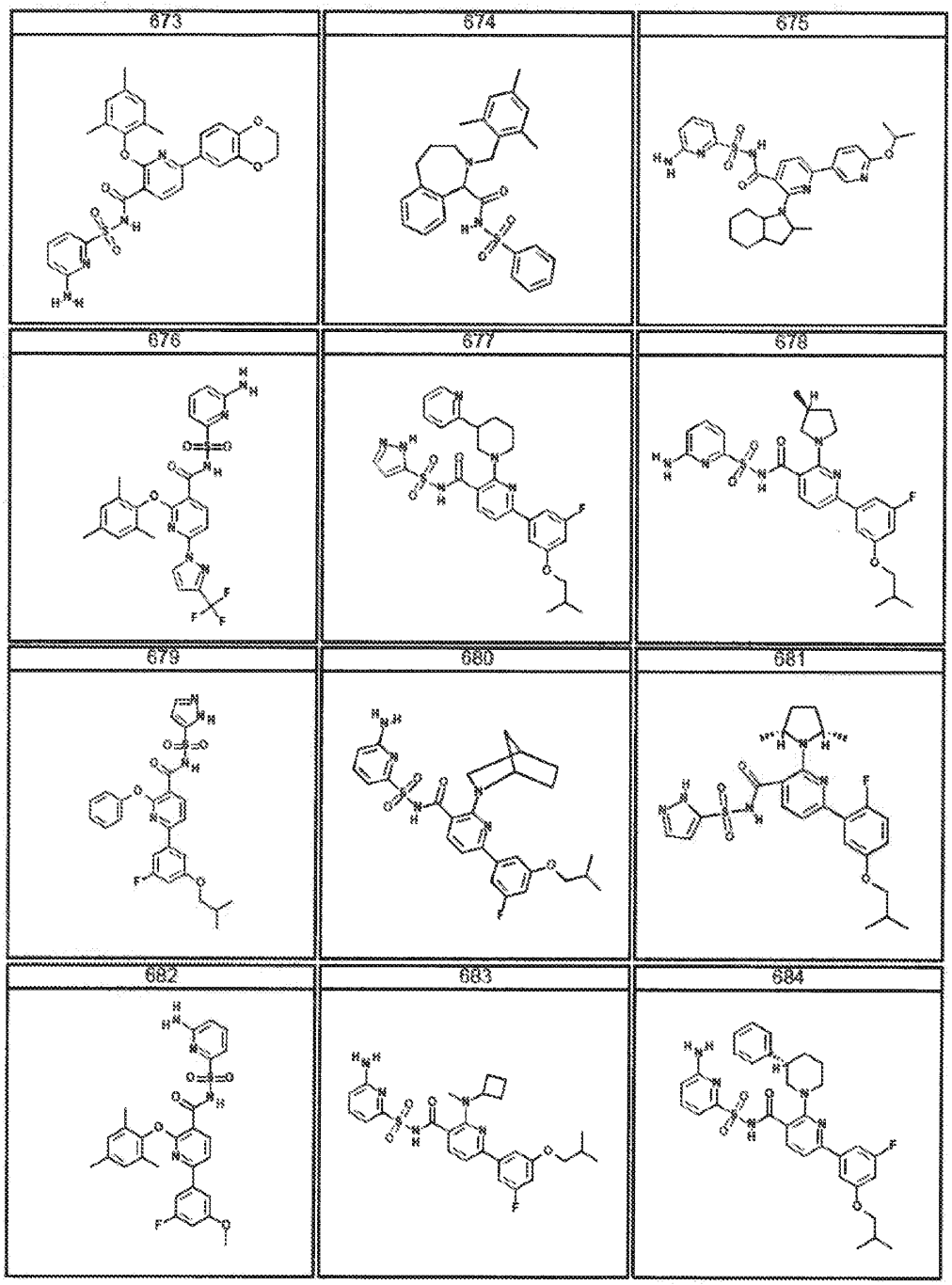
613	614	615
		
616	617	618
		
619	620	621
		
622	623	624
		

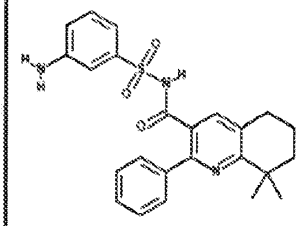
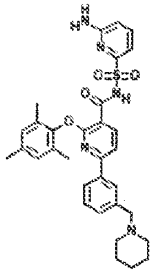
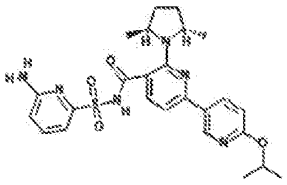
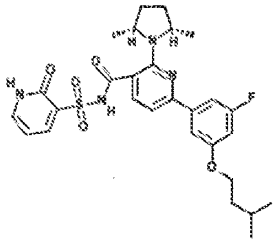
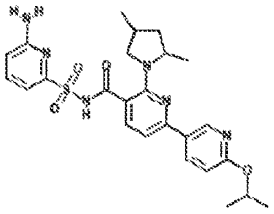
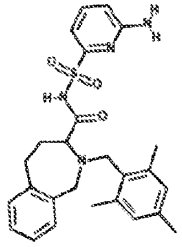
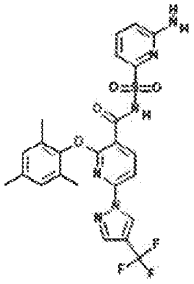
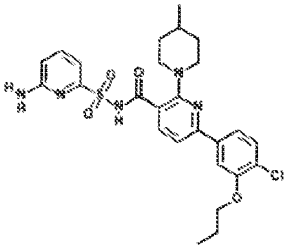
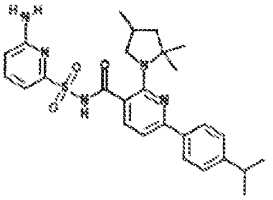
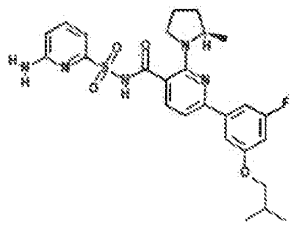
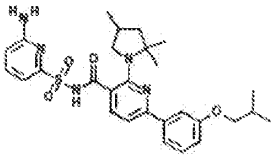
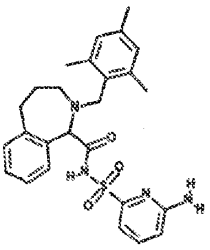

625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636

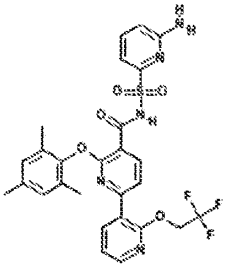
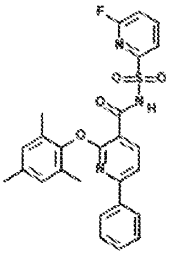
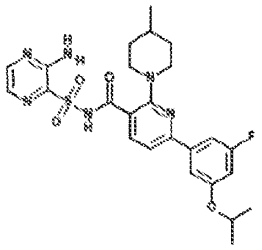
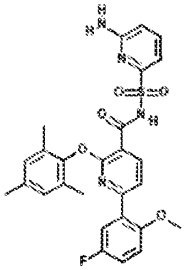
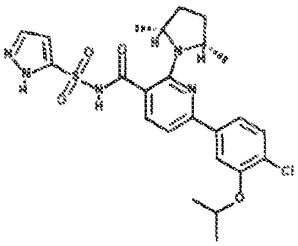
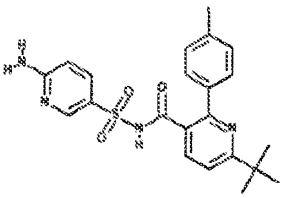
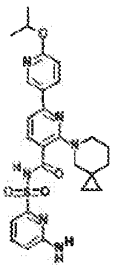
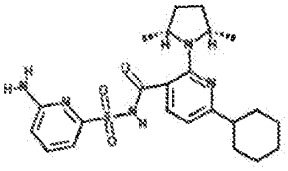
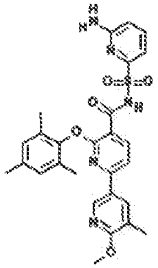
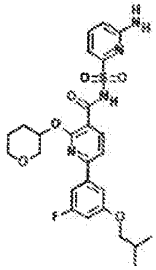
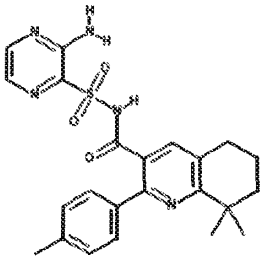
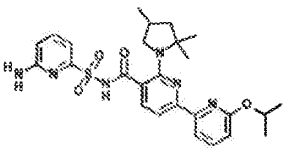
637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645
		
646	647	648
		

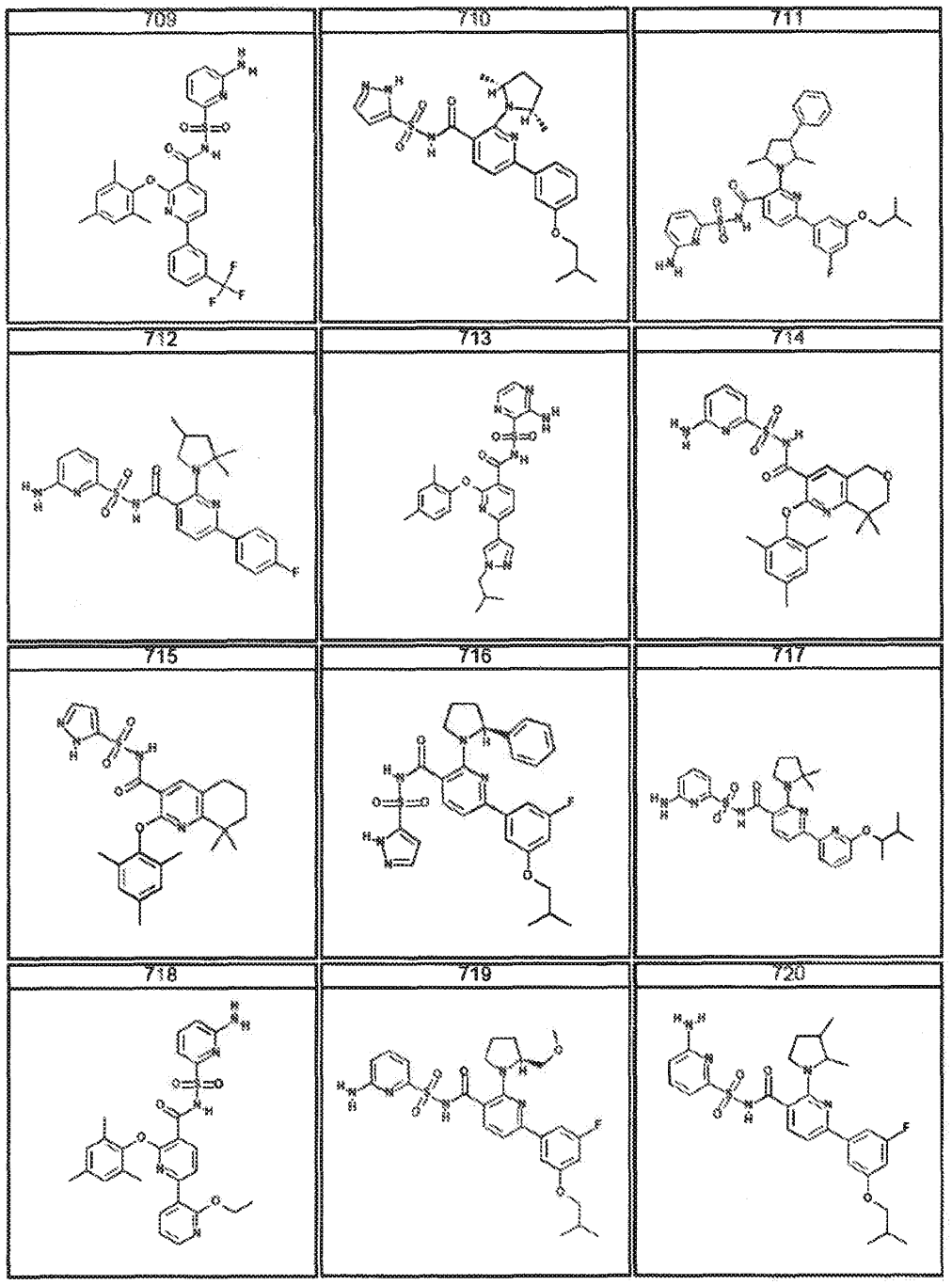

649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660

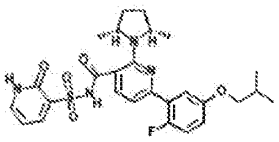
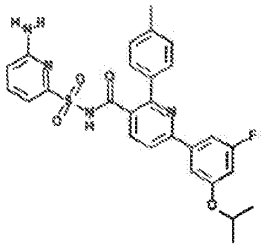
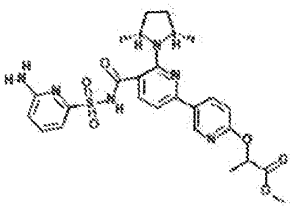
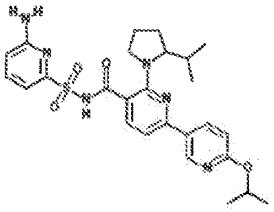
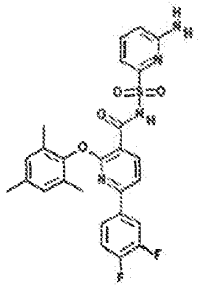
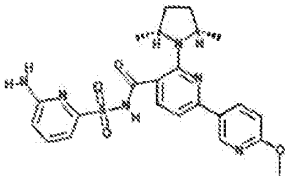
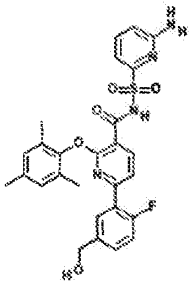
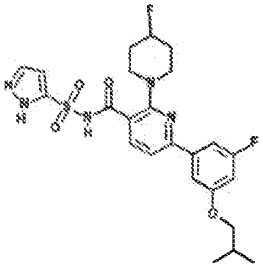
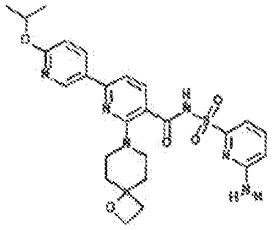
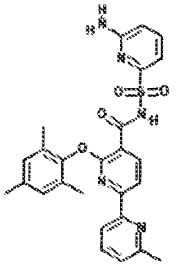
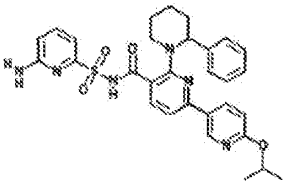
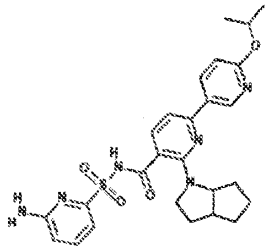
661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	672
		

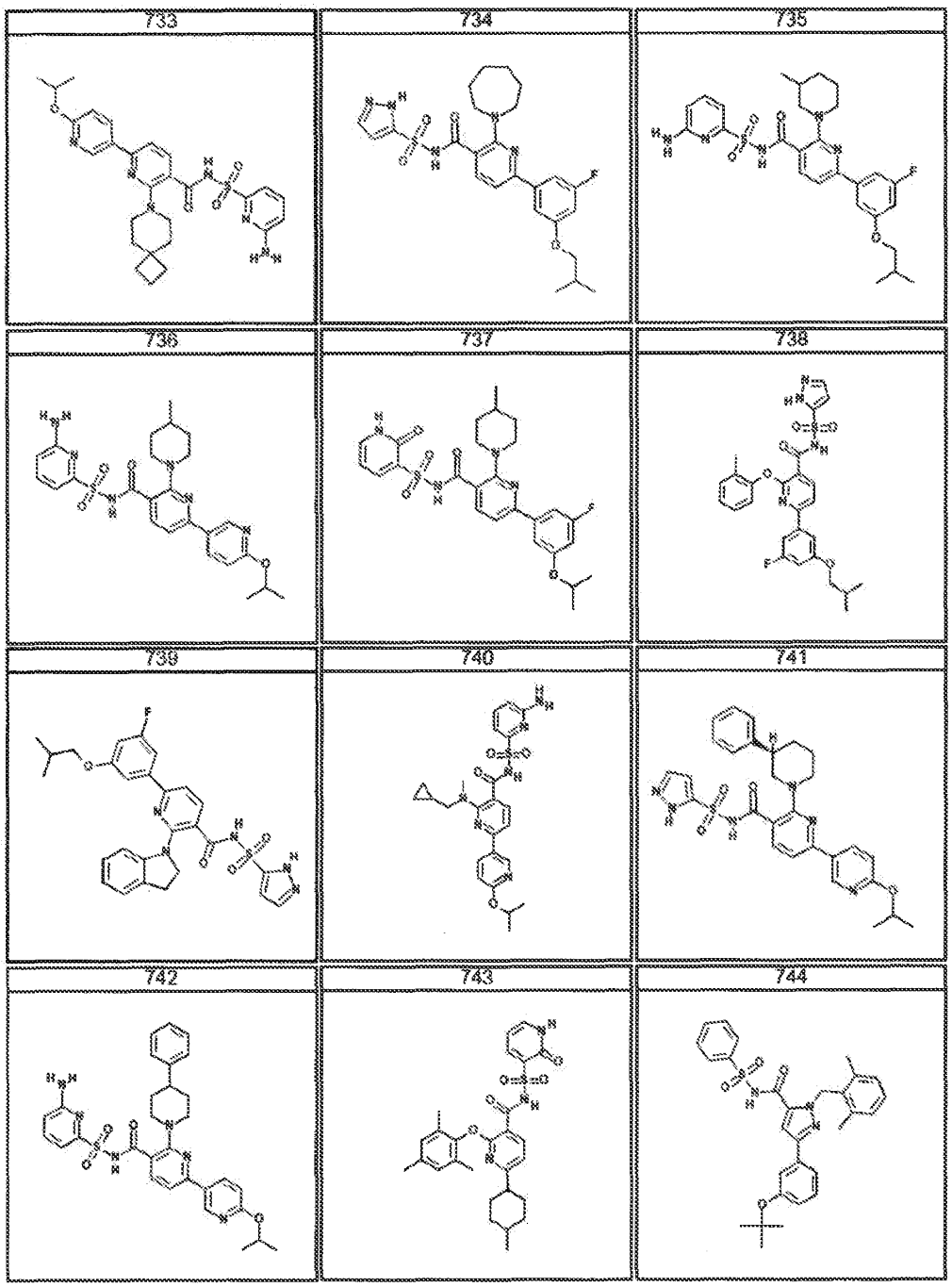

673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684

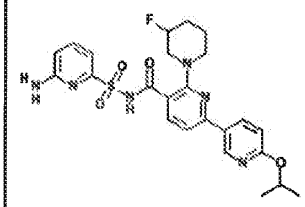
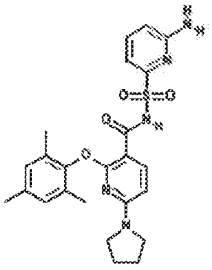
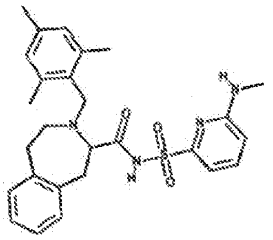
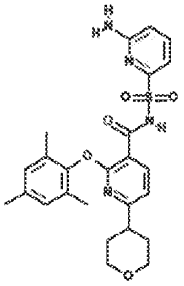
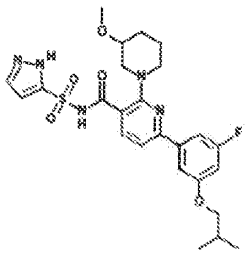
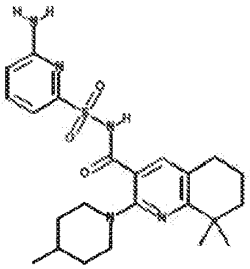
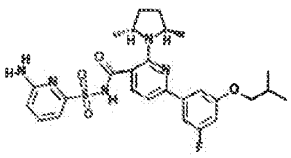
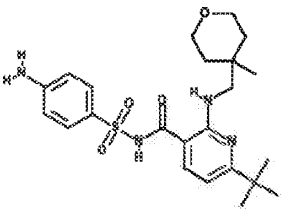
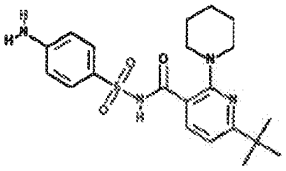
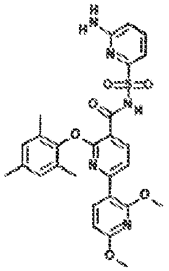
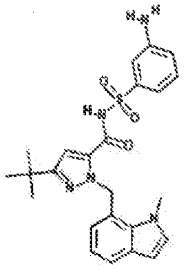
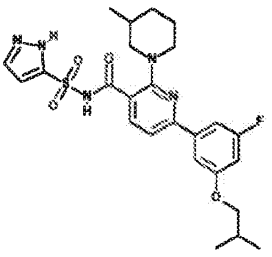
685	686	687
		
688	689	690
		
691	692	693
		
694	695	696
		

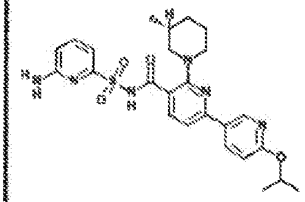
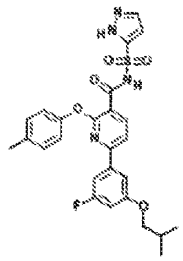
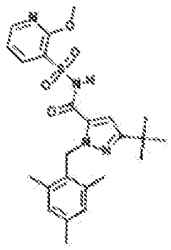
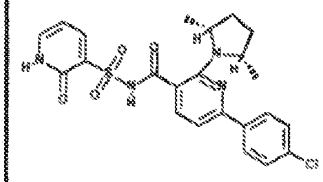
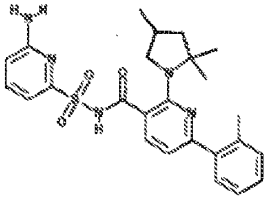
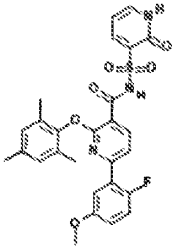
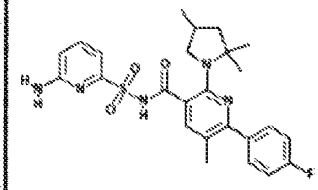
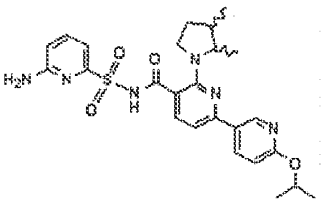
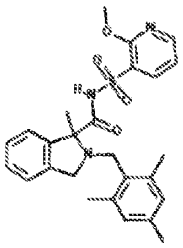
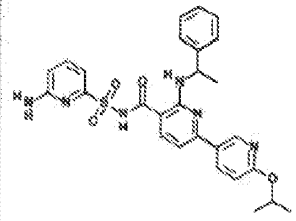
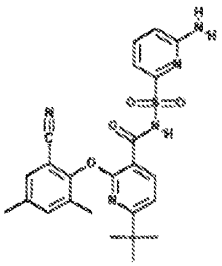
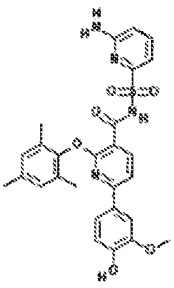
697	698	699
		
700	701	702
		
703	704	705
		
706	707	709
		

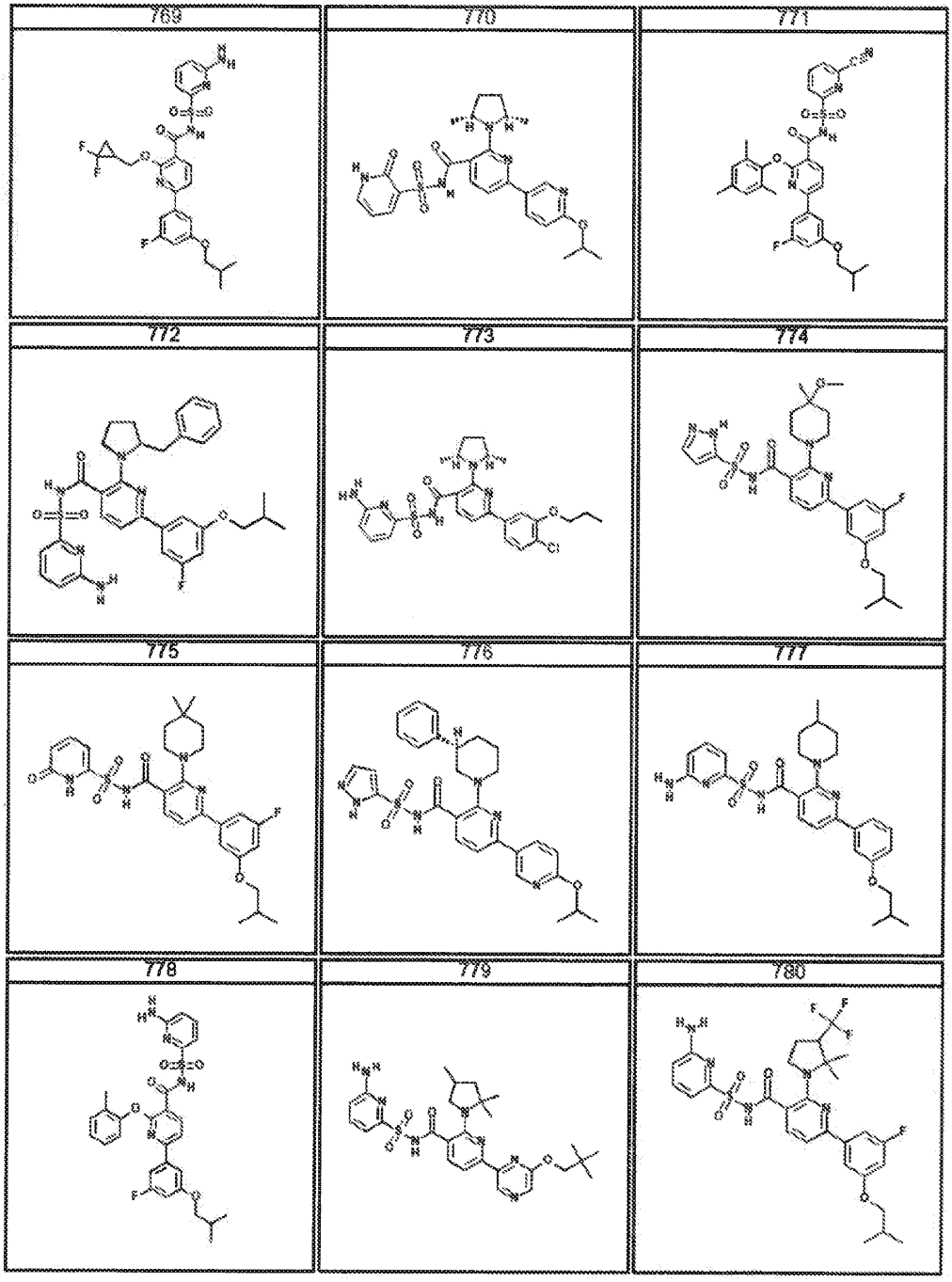

709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720

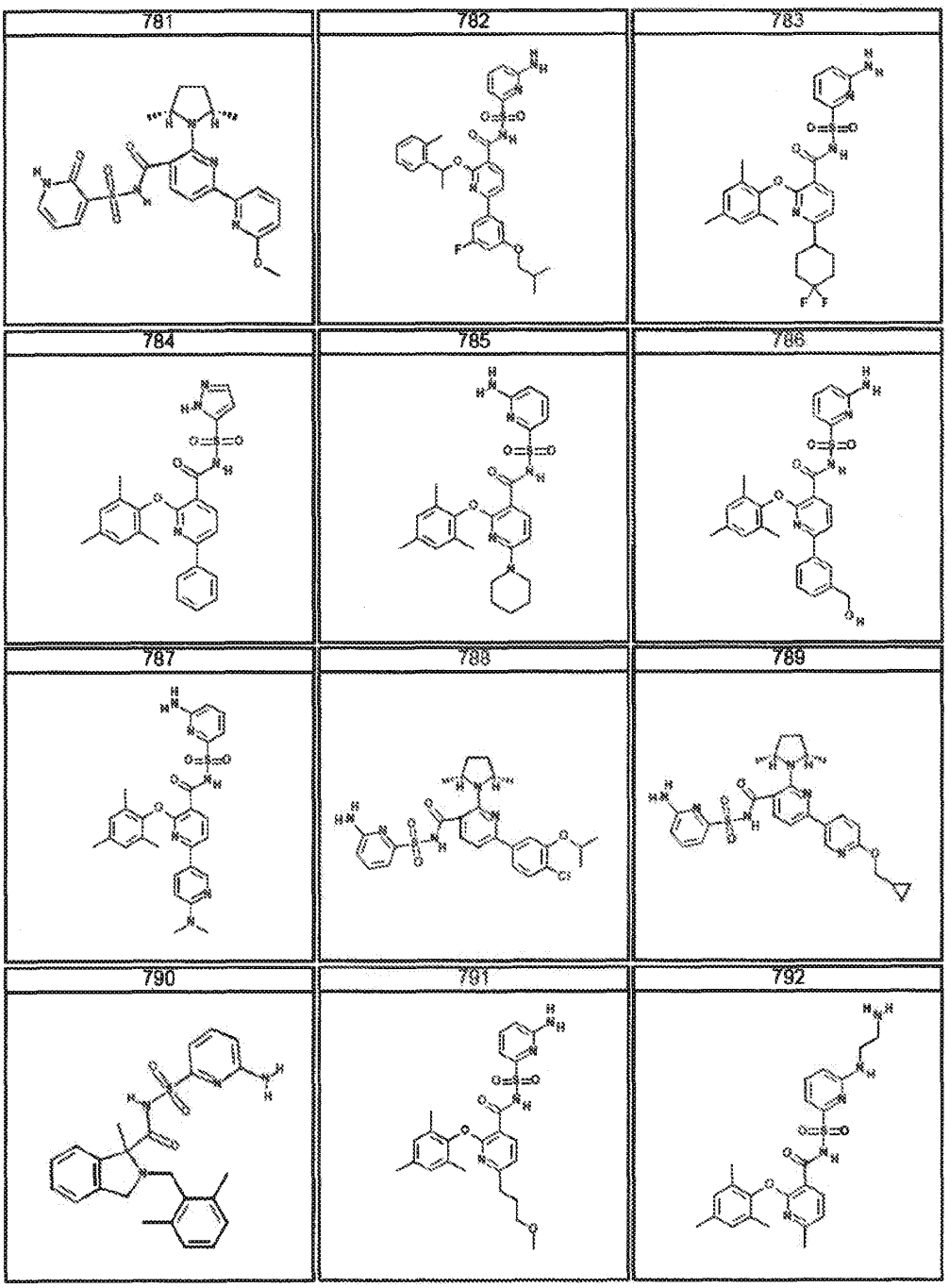
721	722	723
		
724	725	726
		
727	728	729
		
730	731	732
		

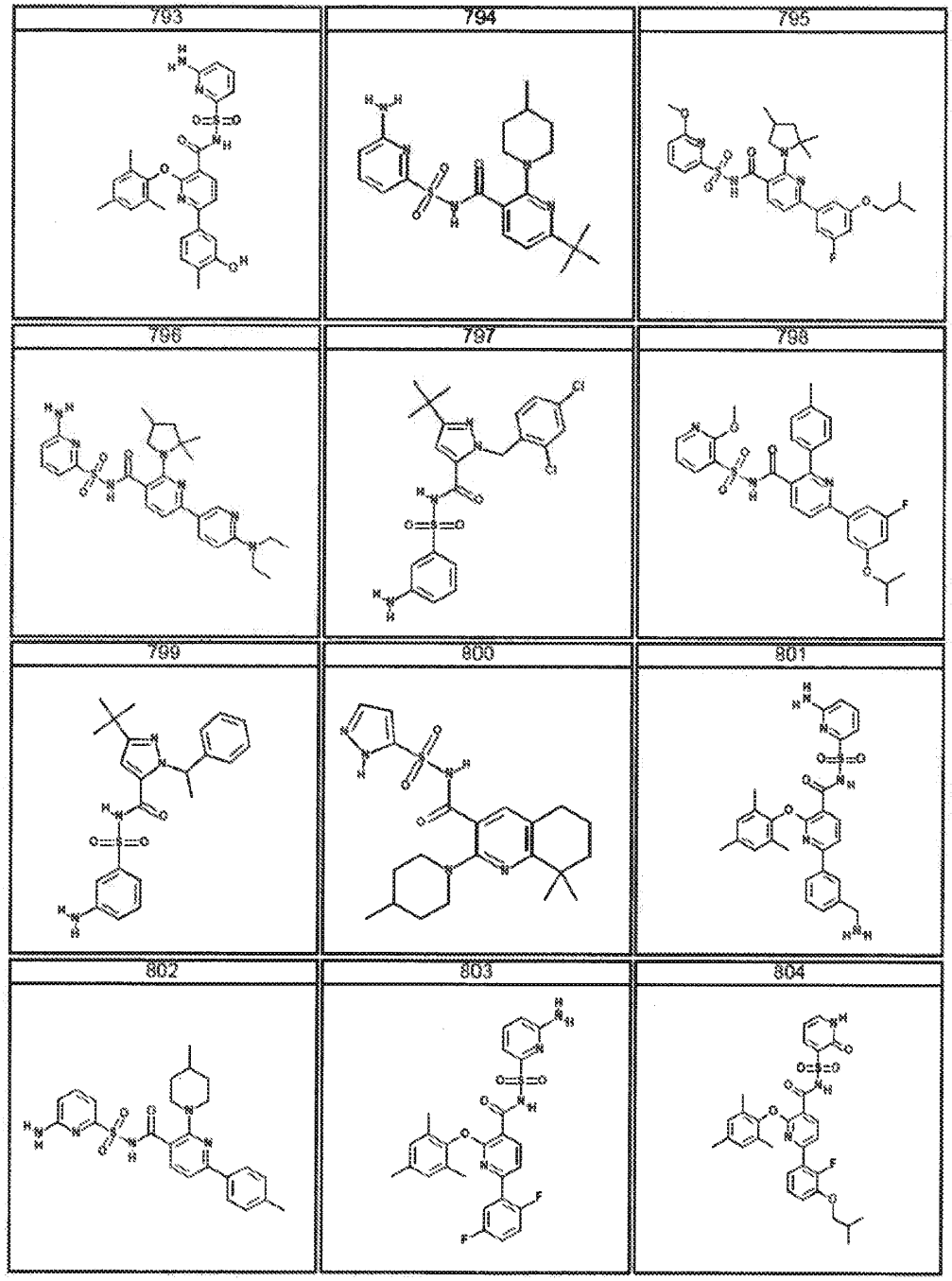

733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744

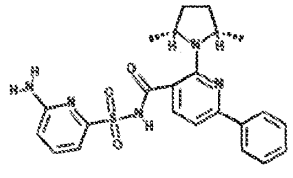
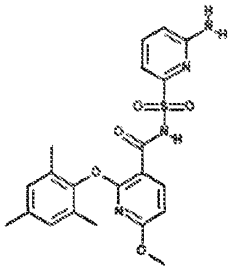
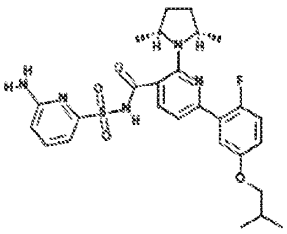
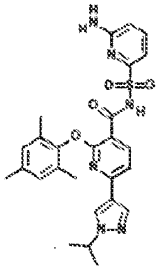
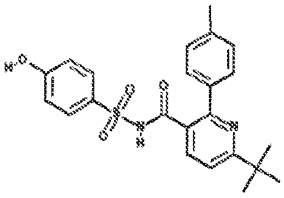
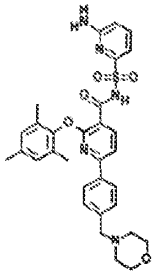
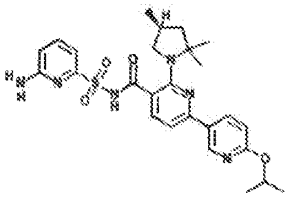
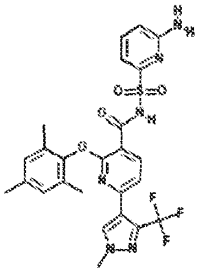
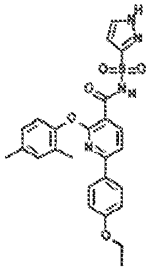
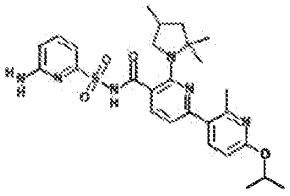
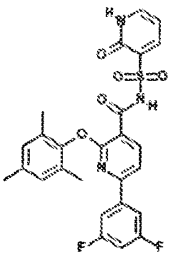
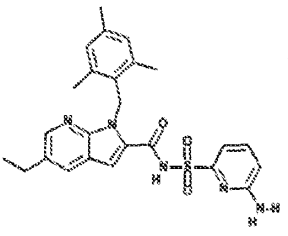
745	746	747
		
748	749	750
		
751	752	753
		
754	755	756
		

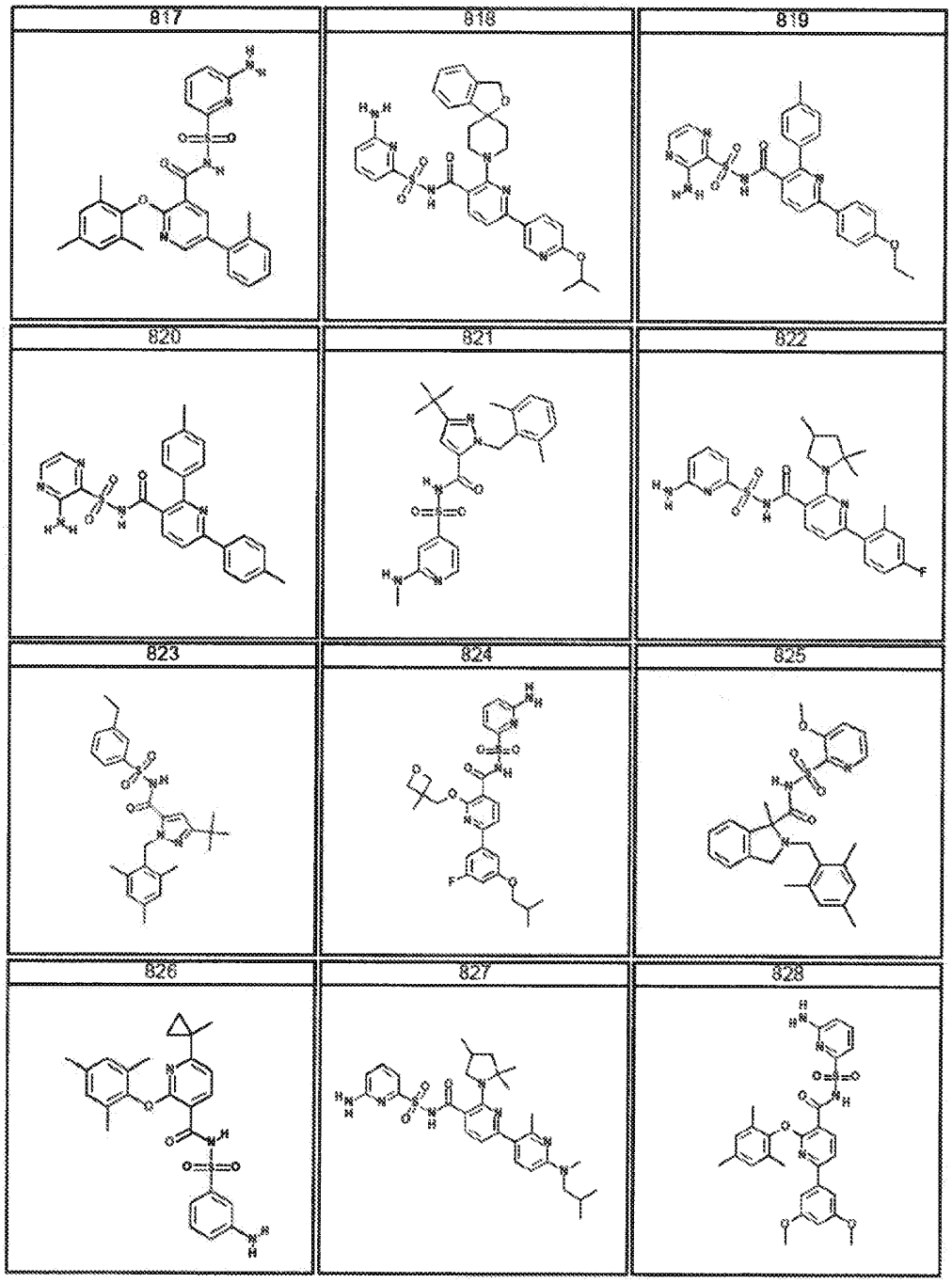
757	758	759
		
760	761	762
		
763	764	765
		
766	767	768
		

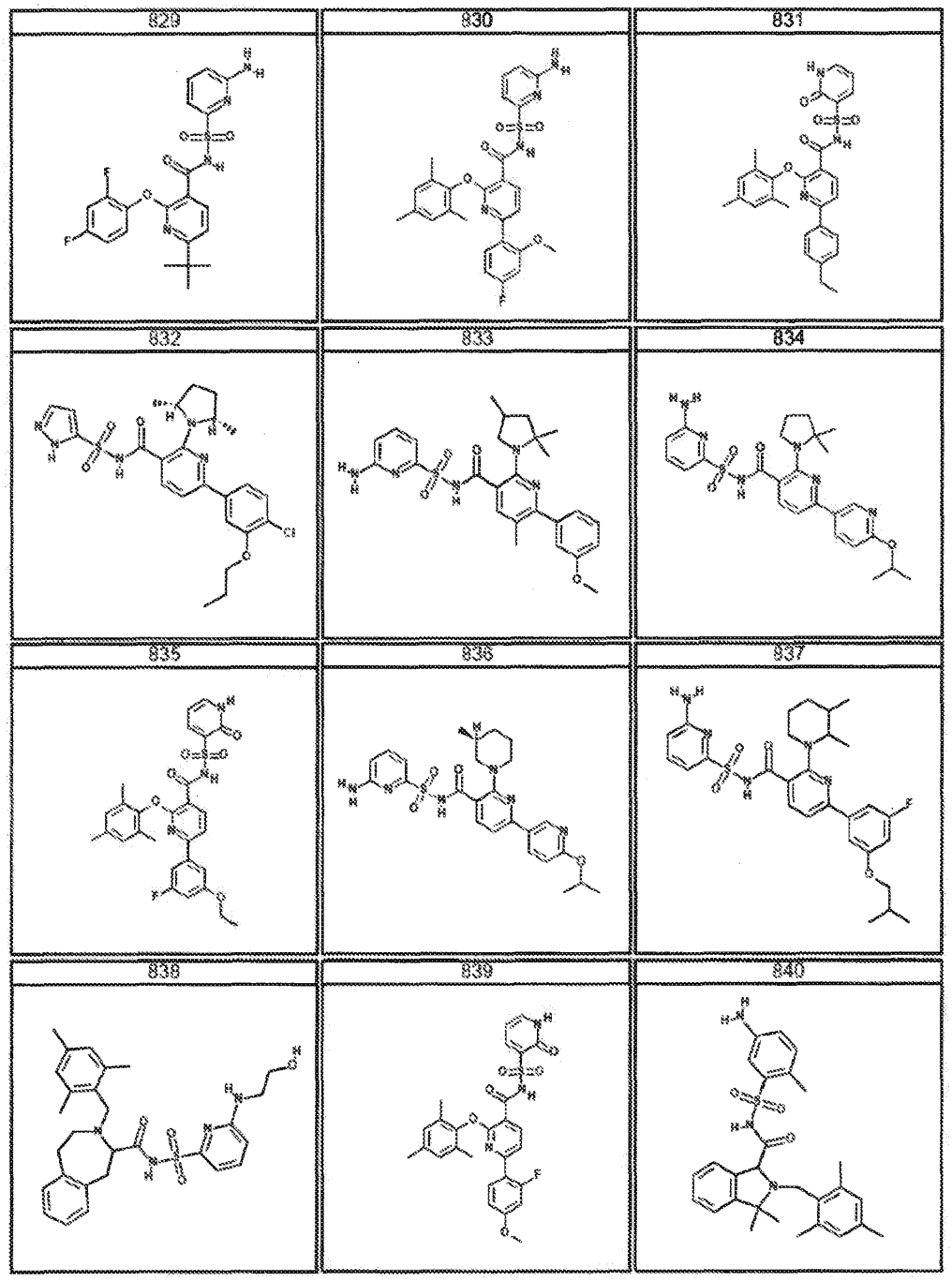

769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780

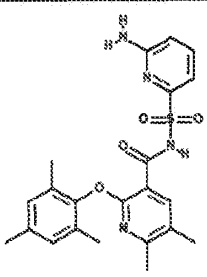
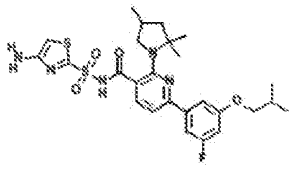
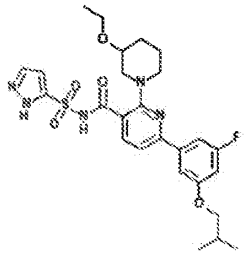
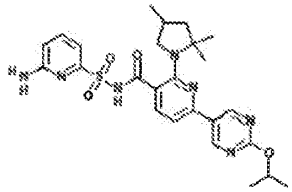
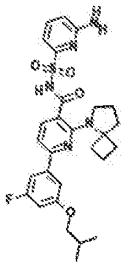
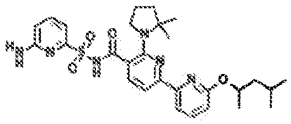
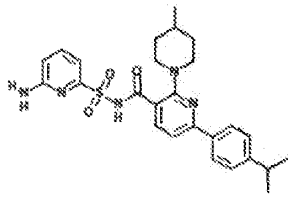
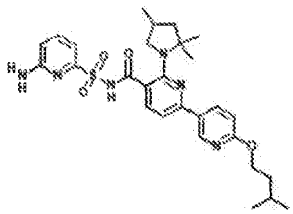
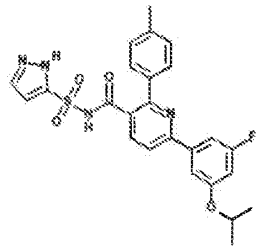
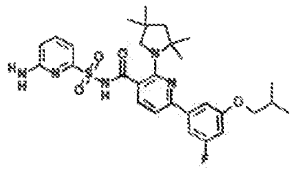
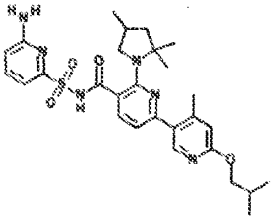
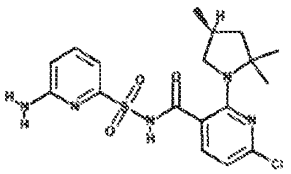

781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792

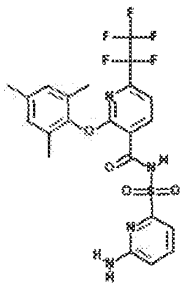
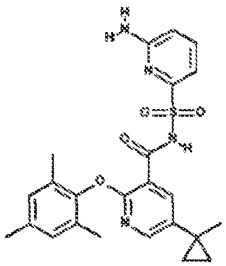
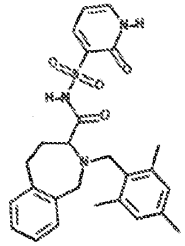
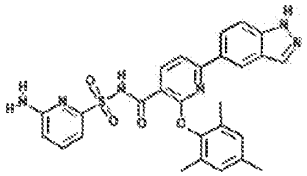
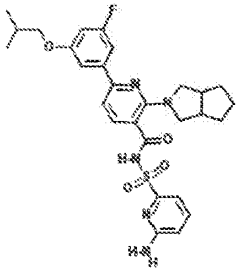
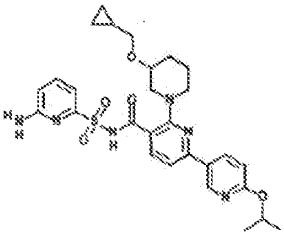
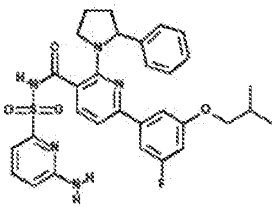
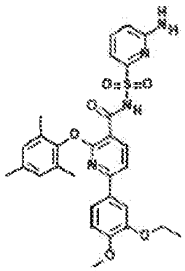
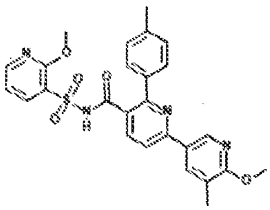
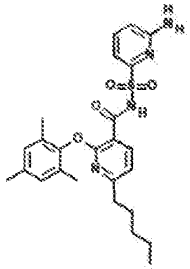
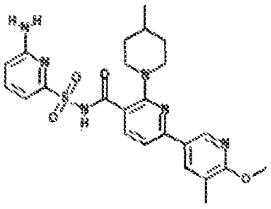
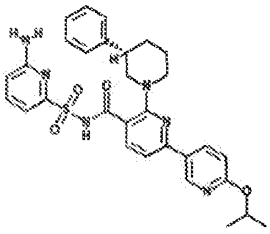

793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804

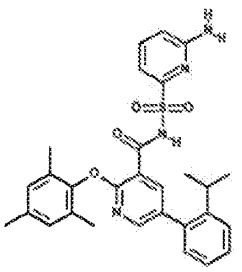
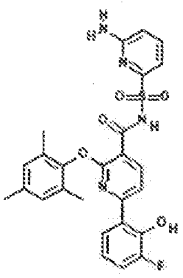
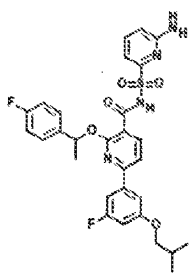
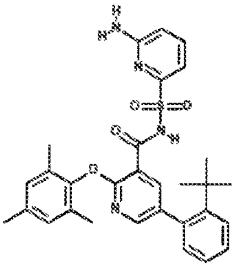
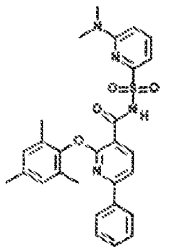
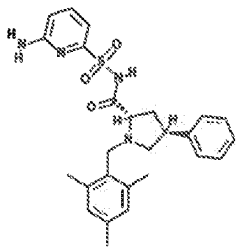
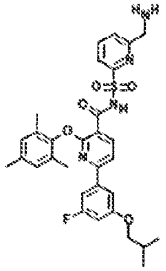
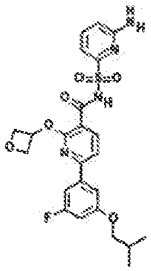
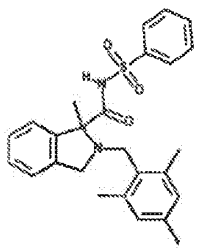
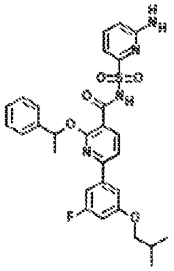
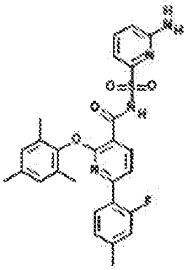
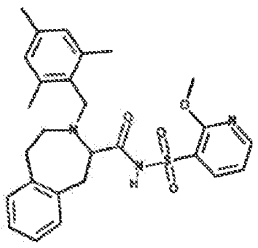
805	806	807
		
808	809	810
		
811	812	813
		
814	815	816
		

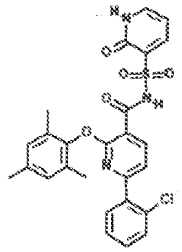
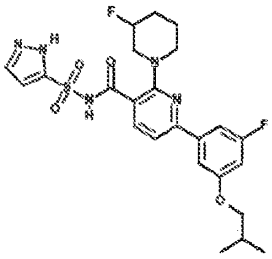
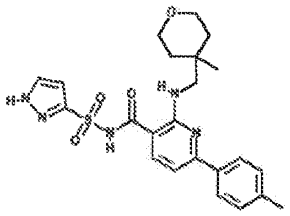
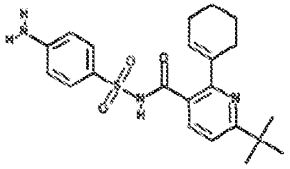
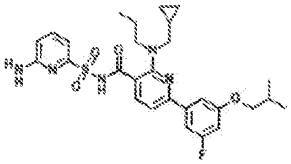
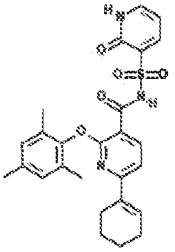
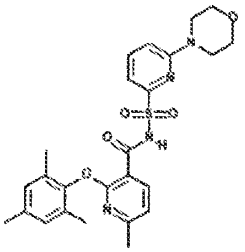
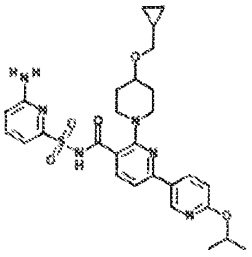
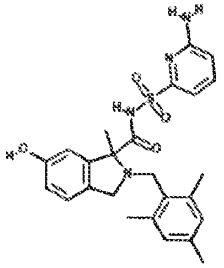
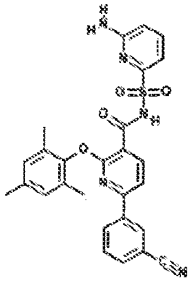
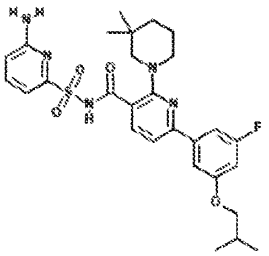
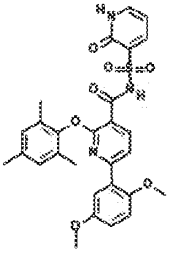

817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828

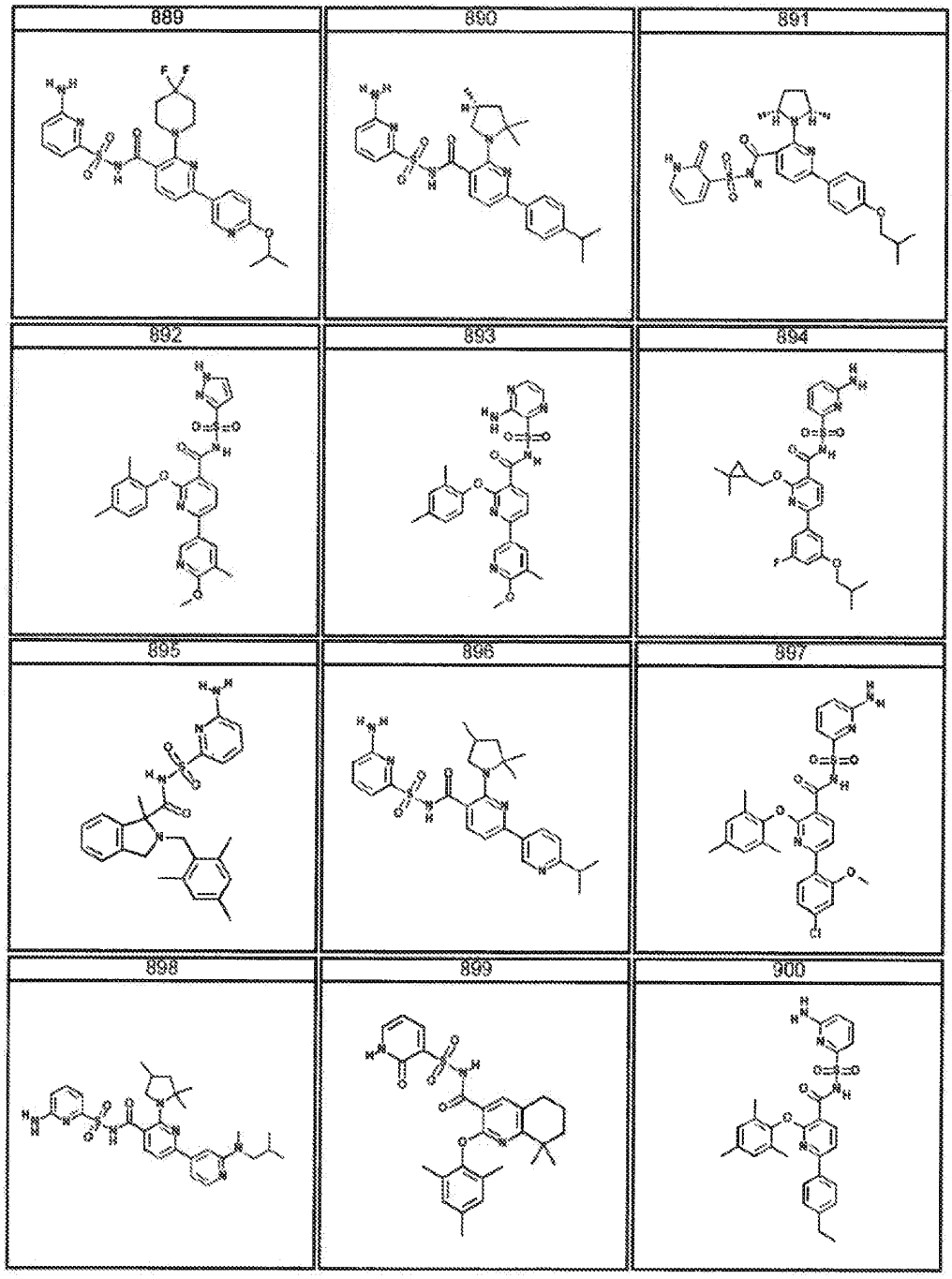

829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840

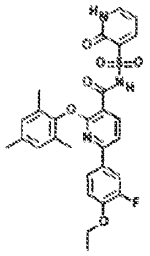
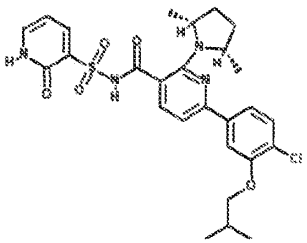
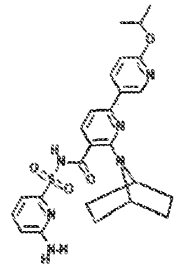
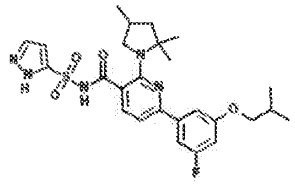
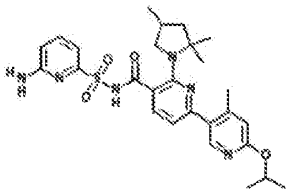
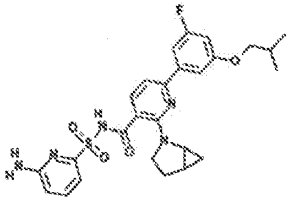
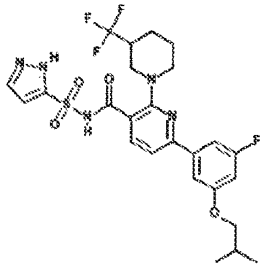
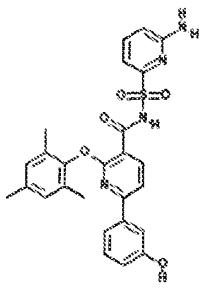
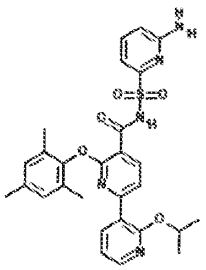
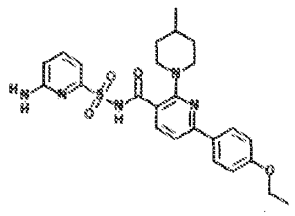
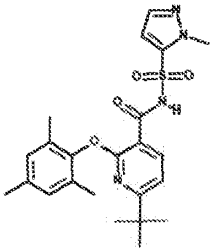
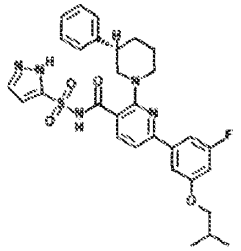
841	842	843
		
844	845	846
		
847	848	849
		
850	851	852
		

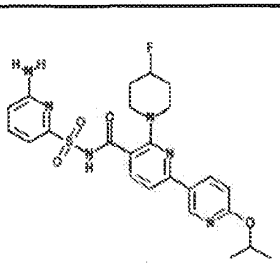
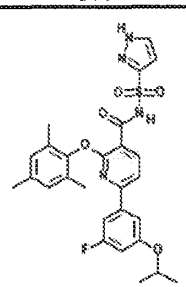
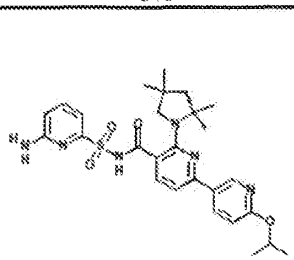
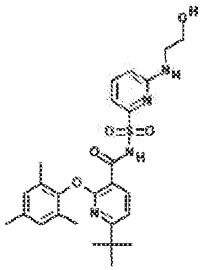
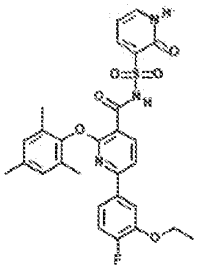
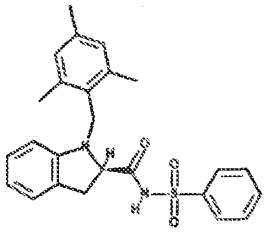
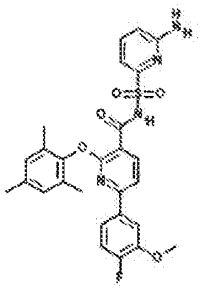
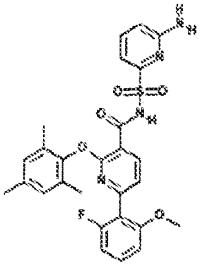
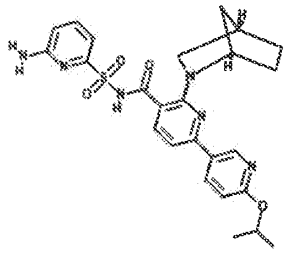
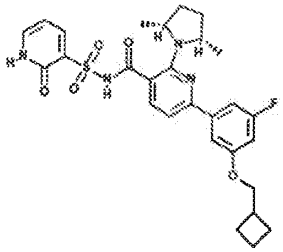
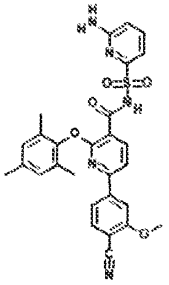
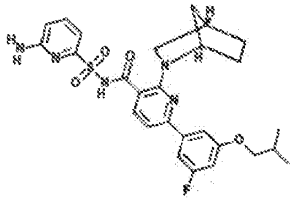
853	854	855
		
856	857	858
		
859	860	861
		
862	863	864
		

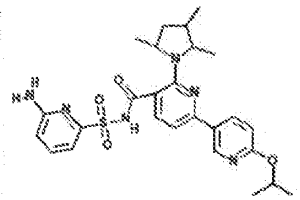
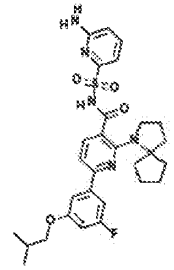
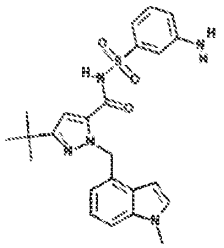
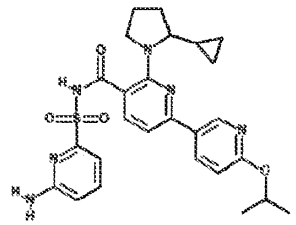
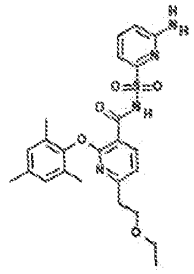
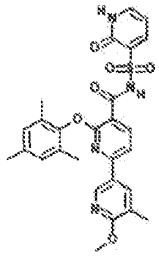
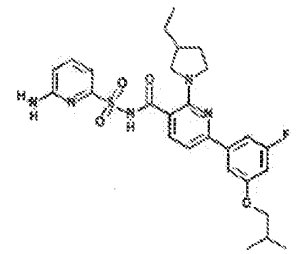
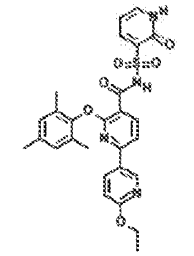
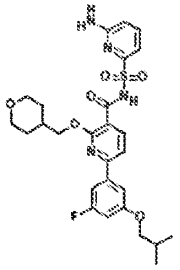
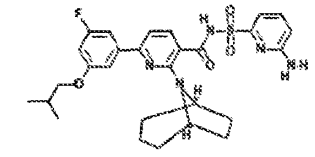
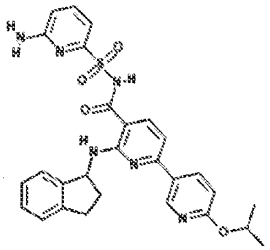
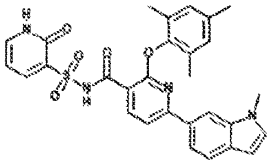
865	866	867
		
868	869	870
		
871	872	873
		
874	875	876
		

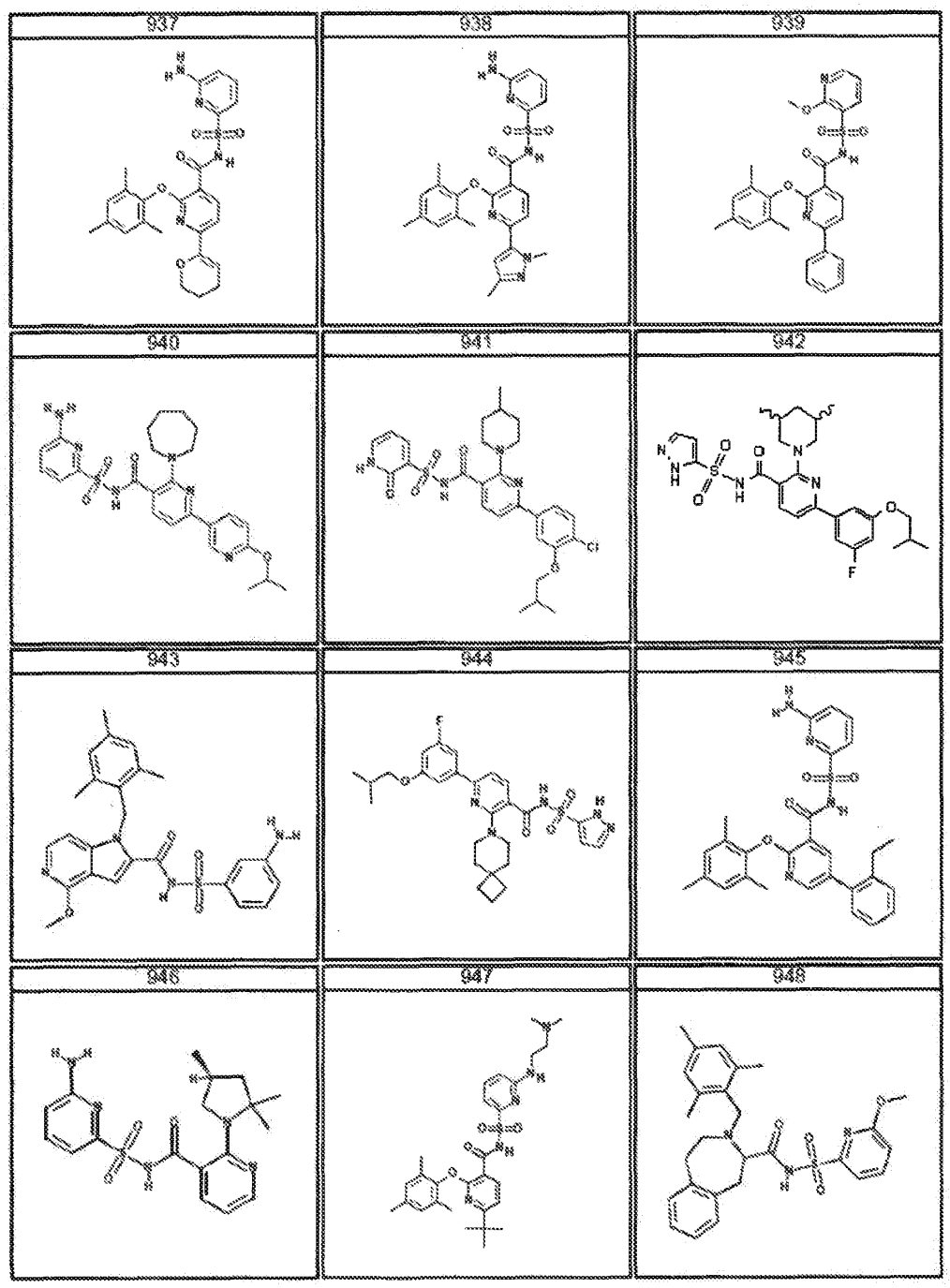
877	878	879
		
880	881	882
		
883	884	885
		
886	887	888
		

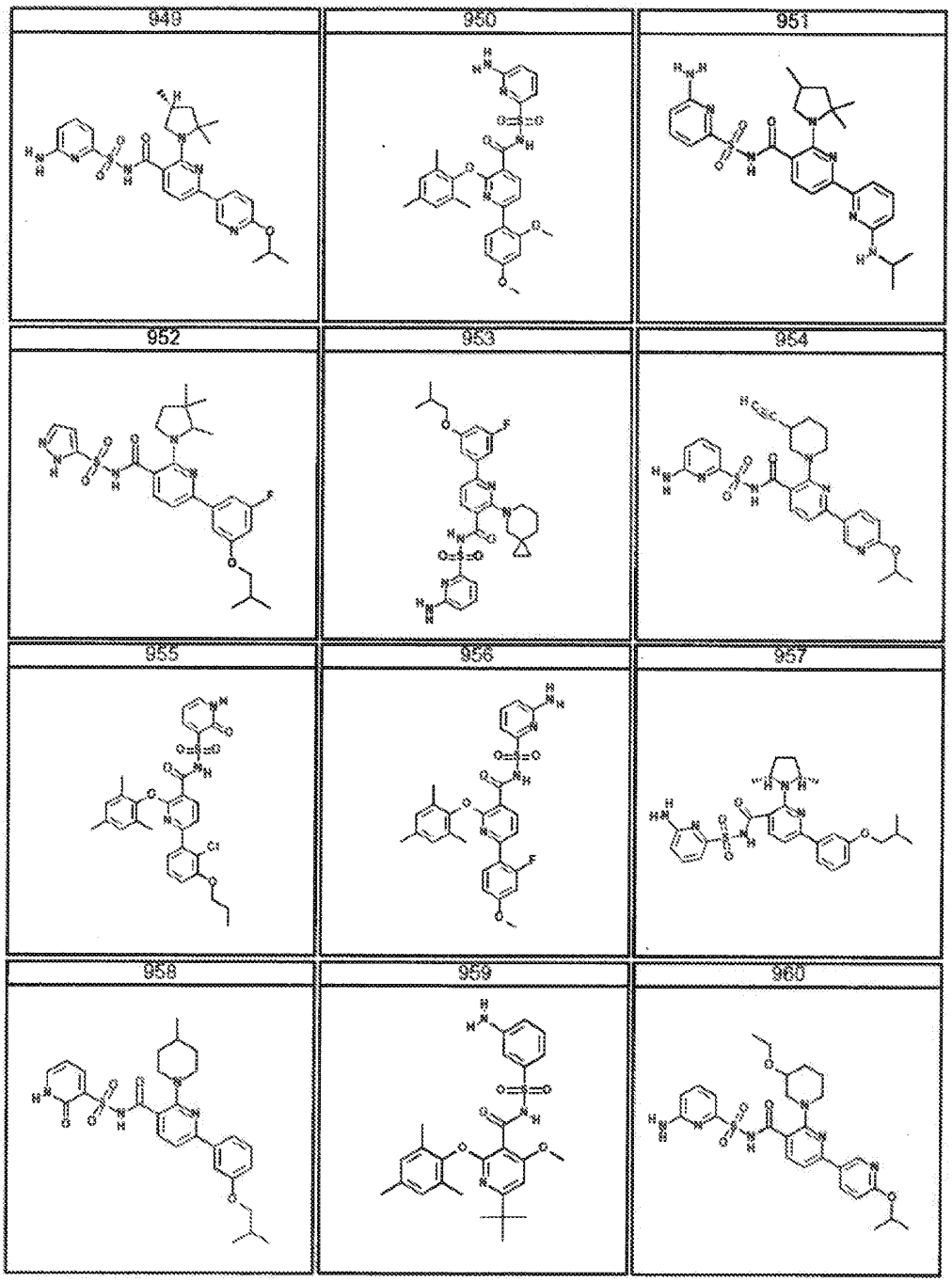

889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900

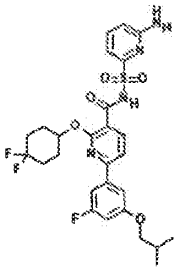
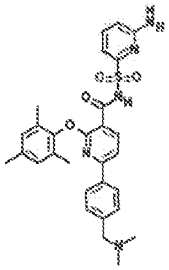
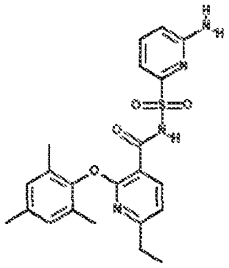
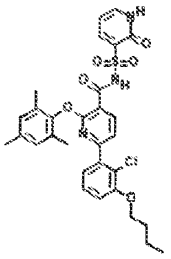
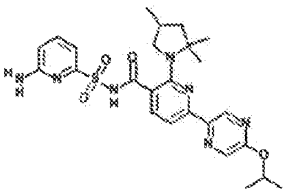
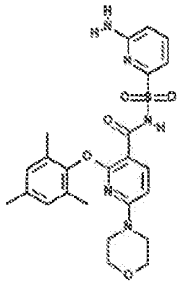
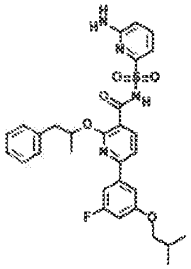
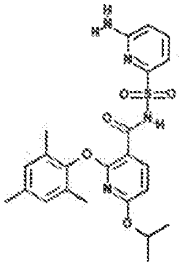
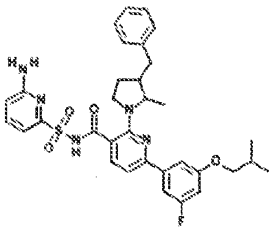
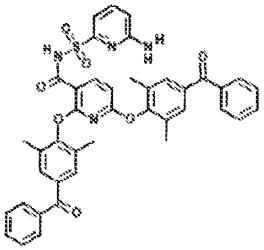
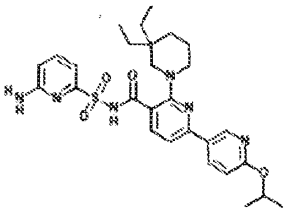
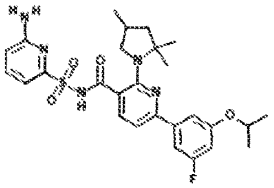
901	902	903
		
904	905	906
		
907	908	909
		
910	911	912
		

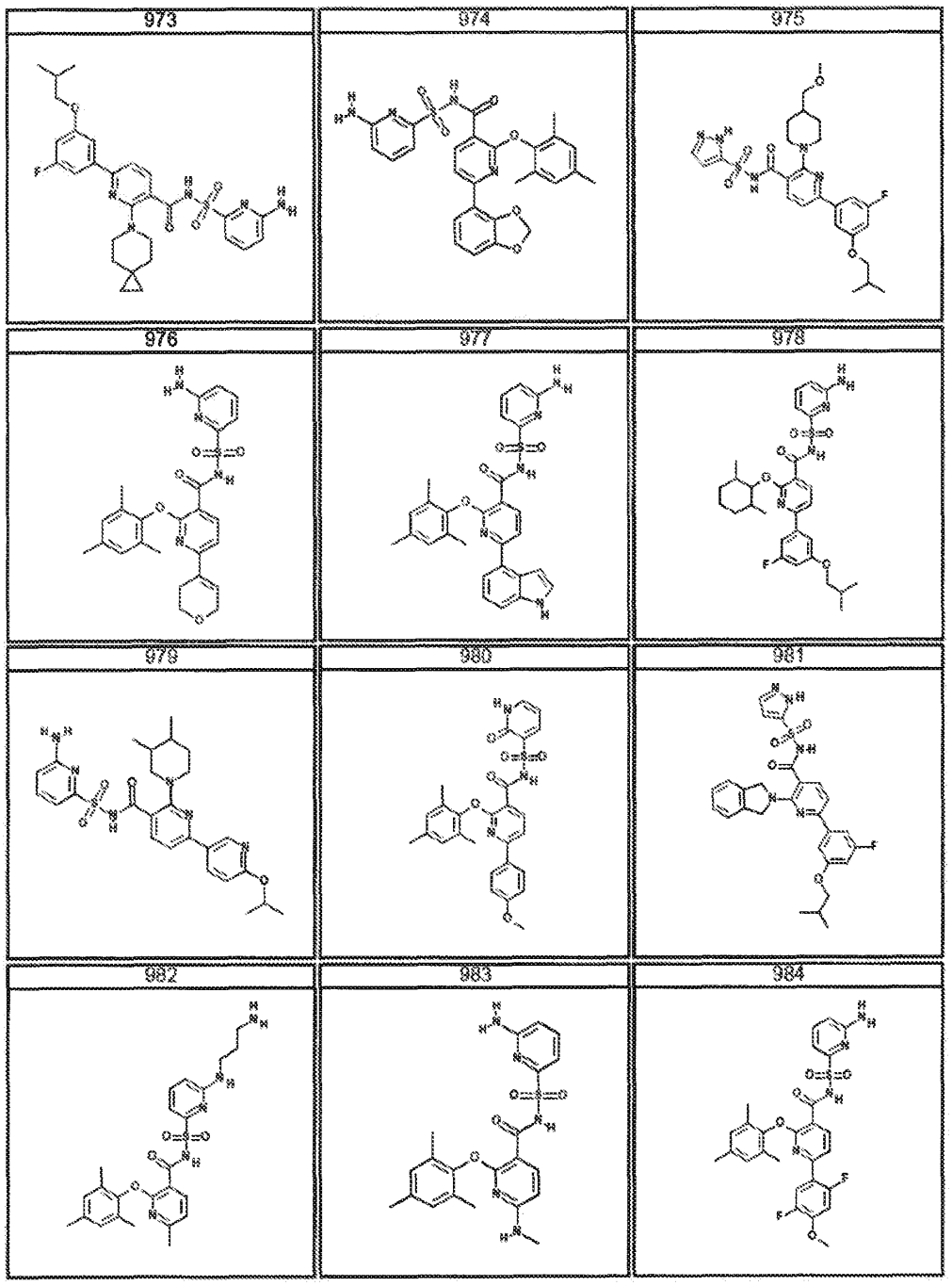
913	914	915
		
916	917	918
		
919	920	921
		
922	923	924
		

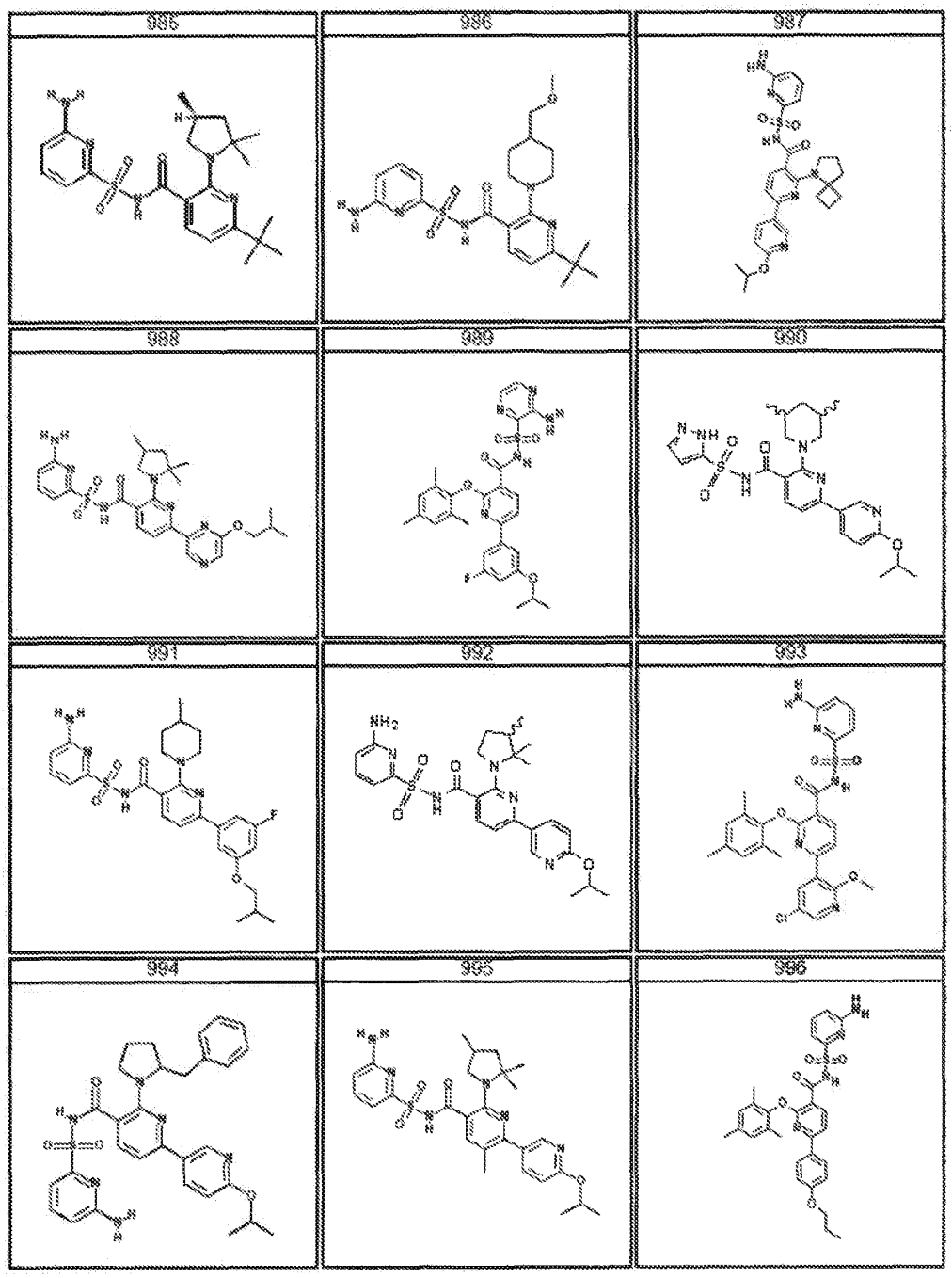
925	926	927
		
928	929	930
		
931	932	933
		
934	935	936
		

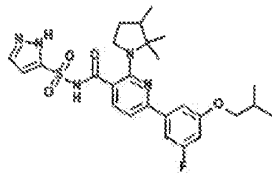
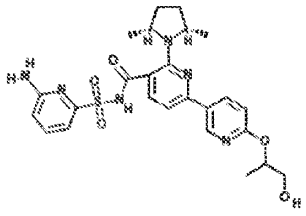
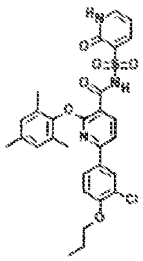
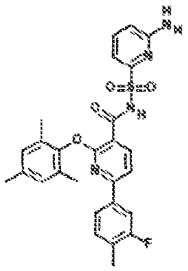
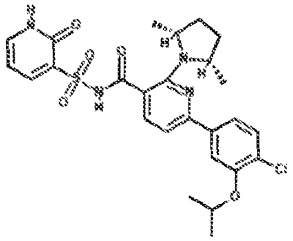
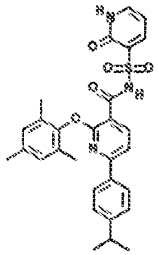
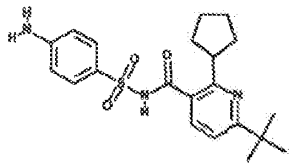
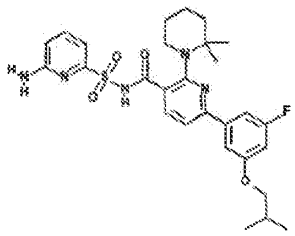
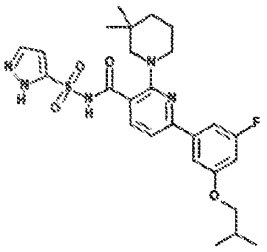
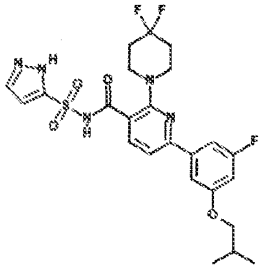
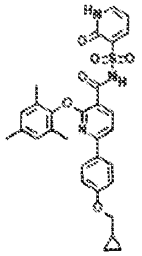
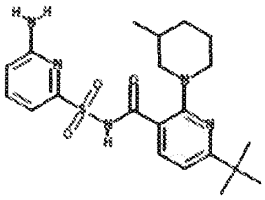

937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948

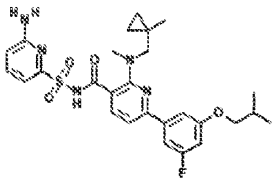
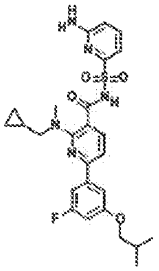
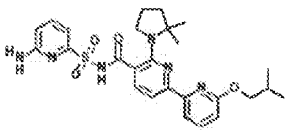
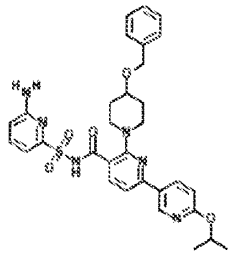
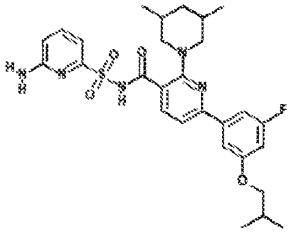
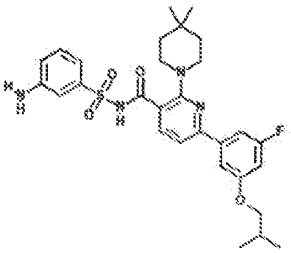
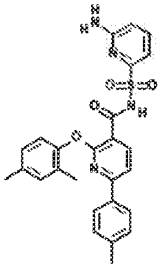
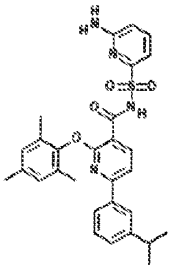
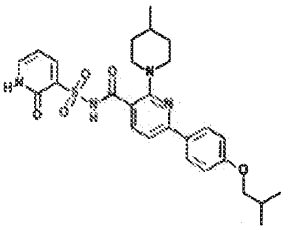
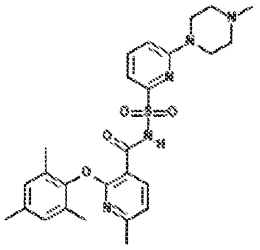
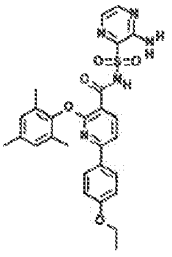
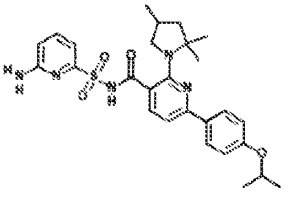

949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960

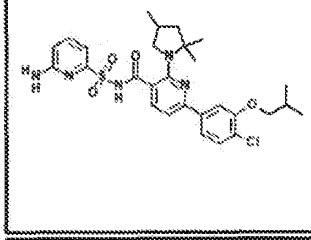
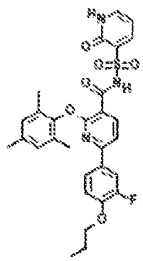
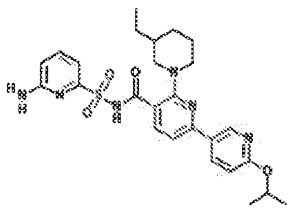
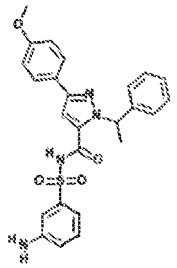
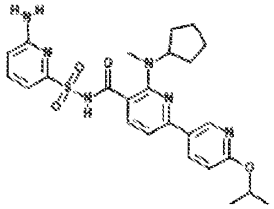
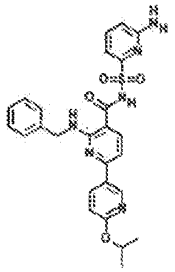
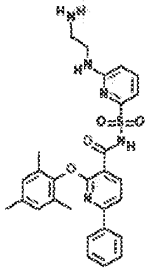
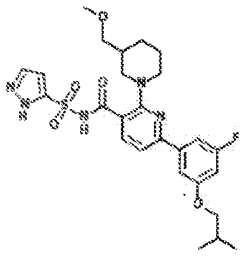
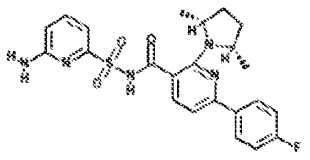
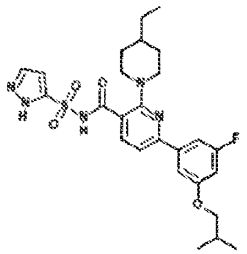
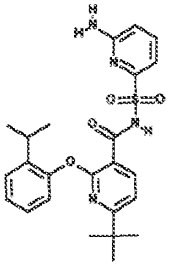
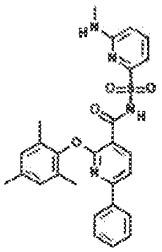
961	962	963
		
964	965	966
		
967	968	969
		
970	971	972
		

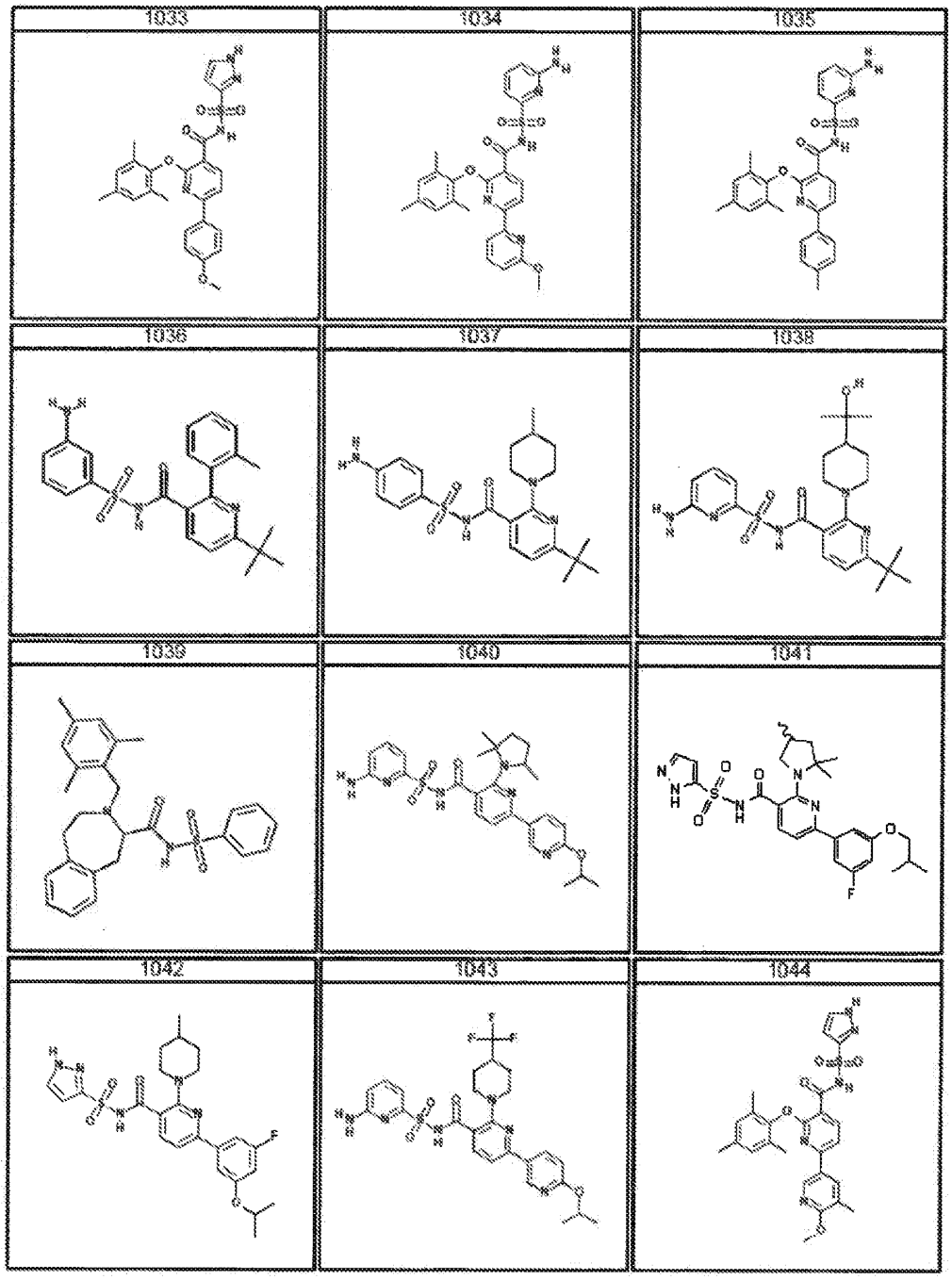

973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984

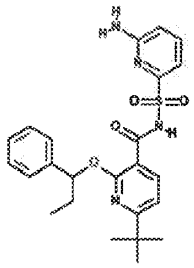
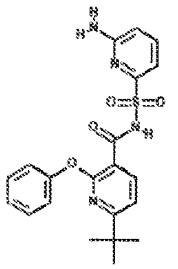
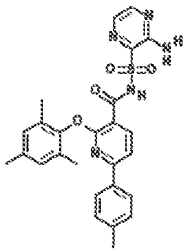
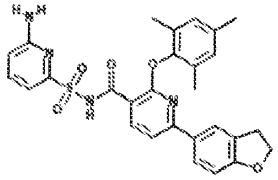
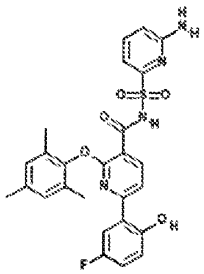
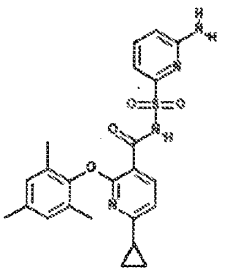
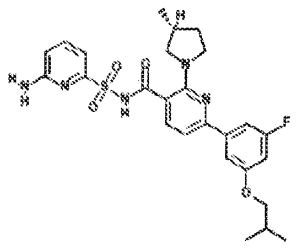
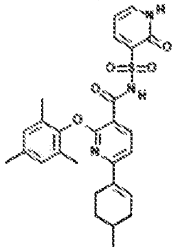
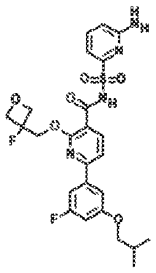
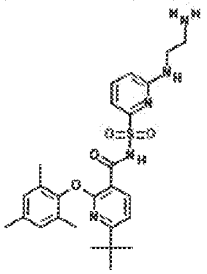
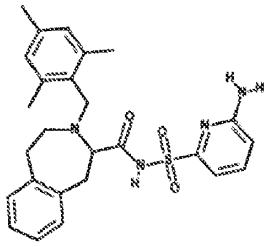
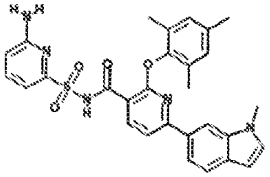

985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996

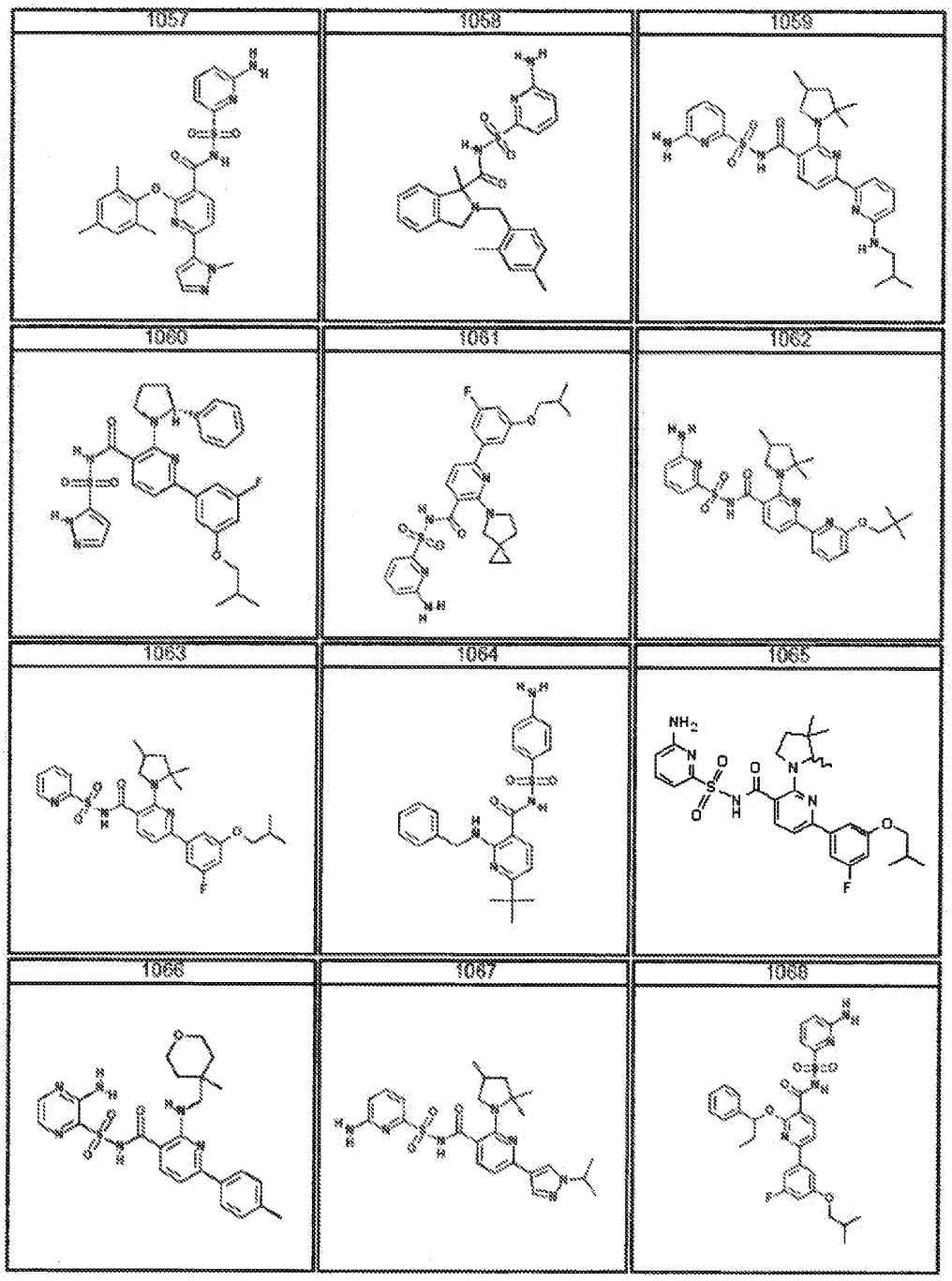
997	998	999
		
1000	1001	1002
		
1003	1004	1005
		
1006	1007	1008
		

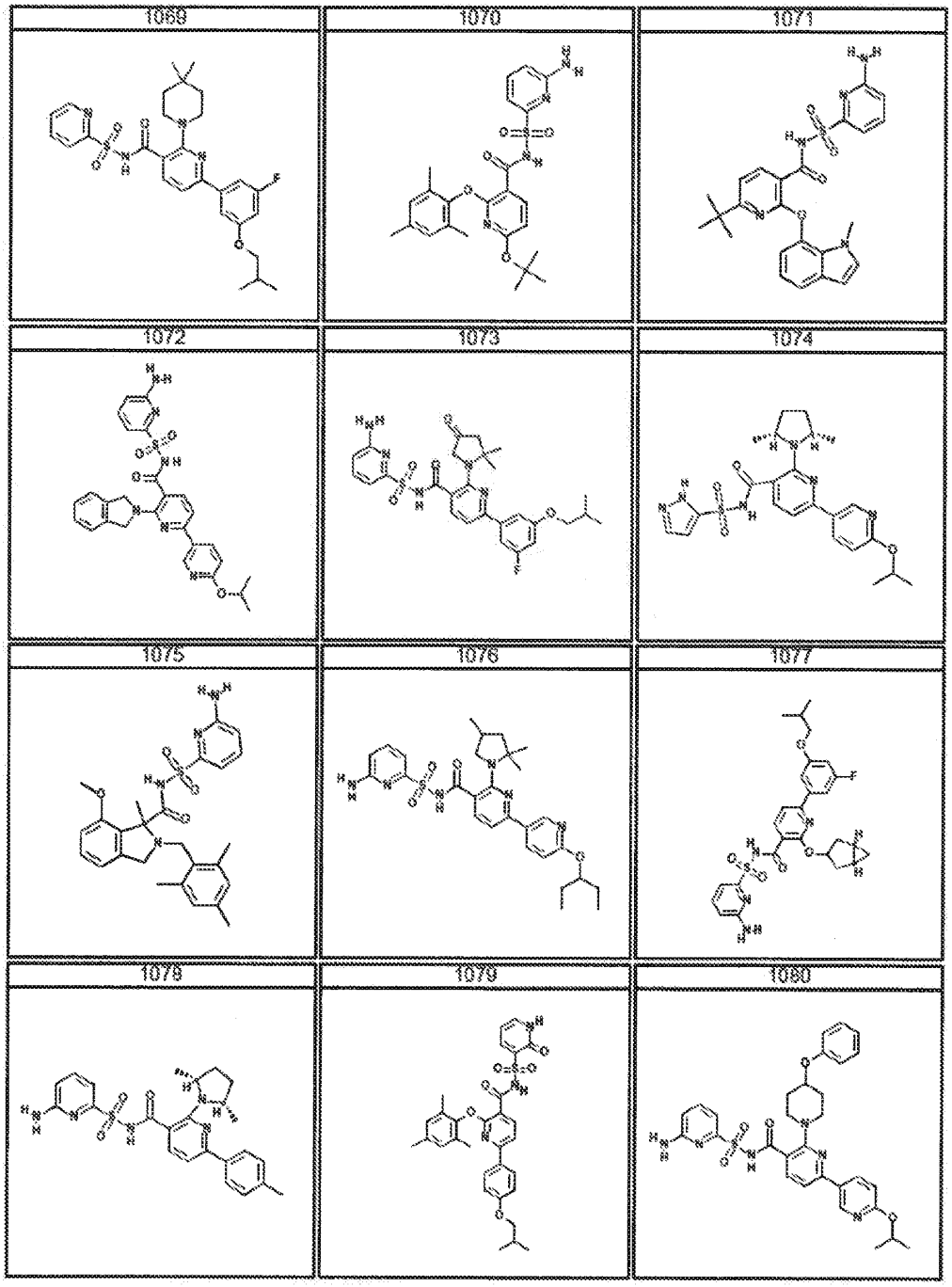
1009	1010	1011
		
1012	1013	1014
		
1015	1016	1017
		
1018	1019	1020
		

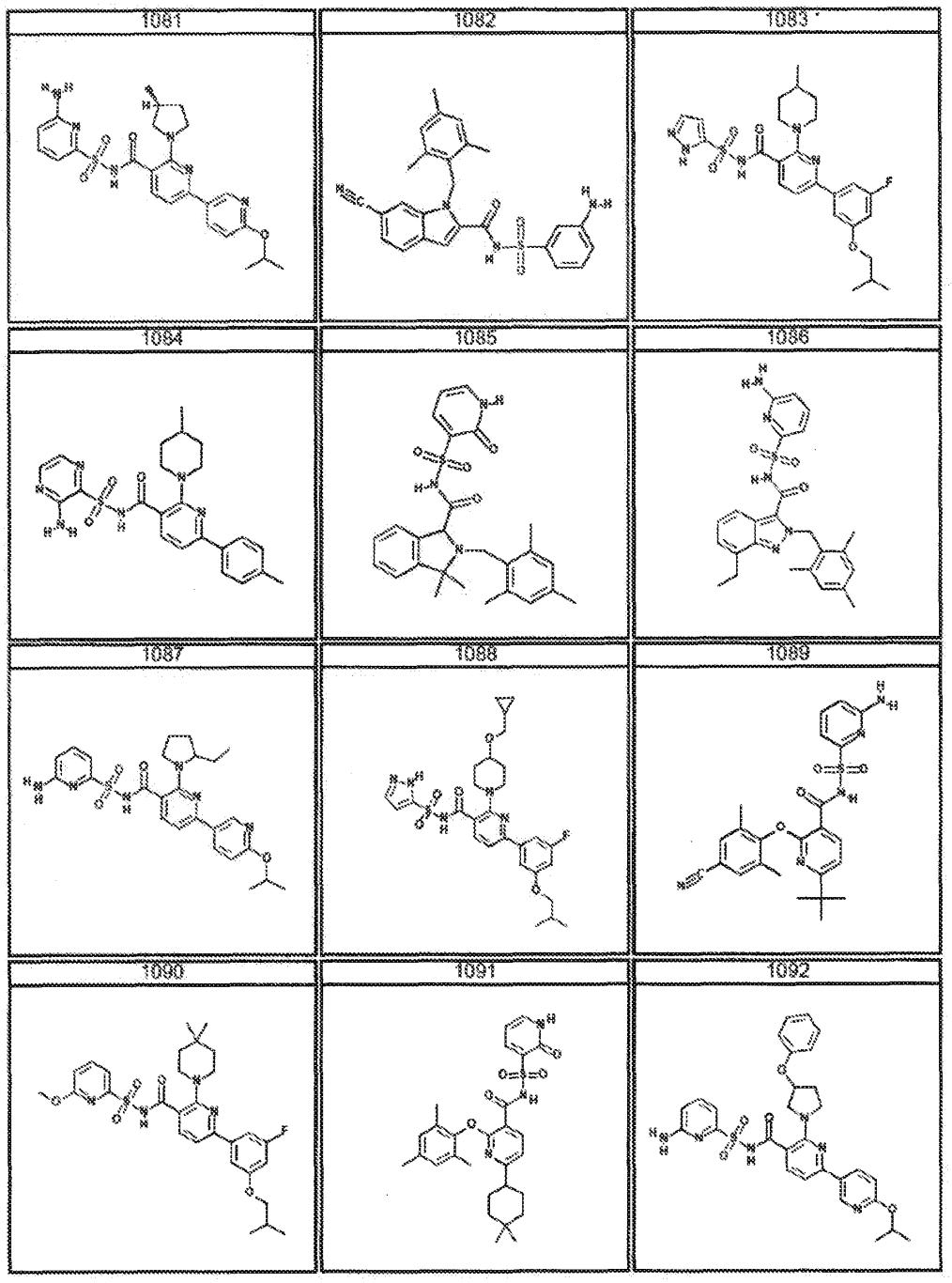
1021	1022	1023
		
1024	1025	1026
		
1027	1028	1029
		
1030	1031	1032
		

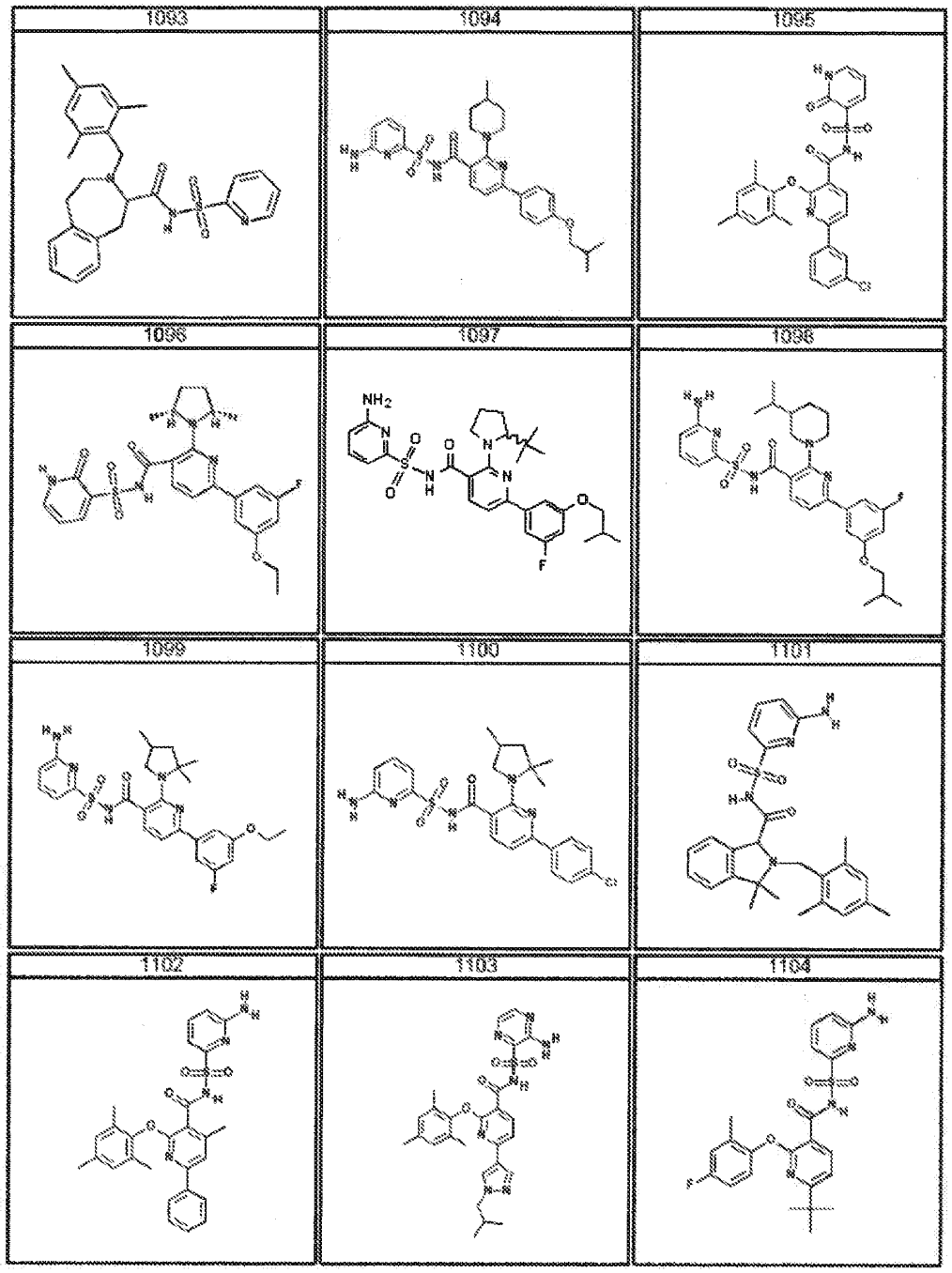

1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044

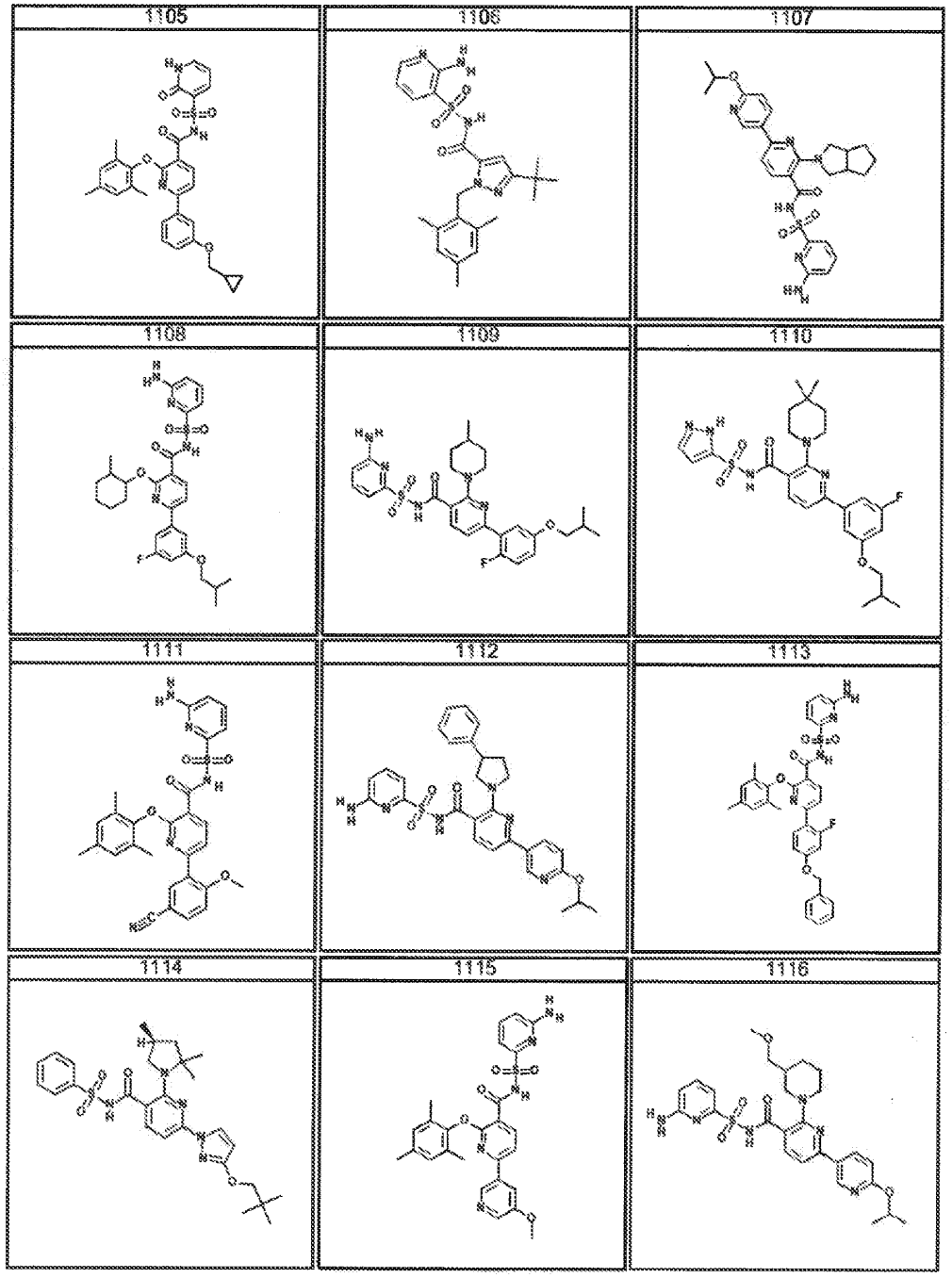
1045	1046	1047
		
1048	1049	1050
		
1051	1052	1053
		
1054	1055	1056
		

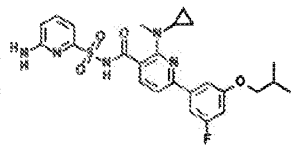
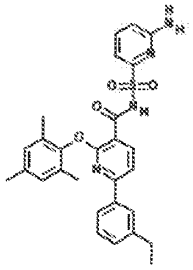
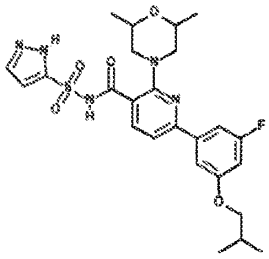
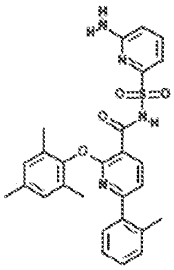
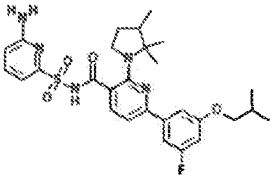
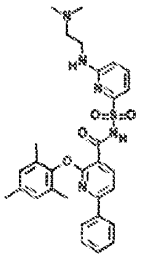
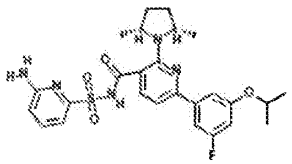
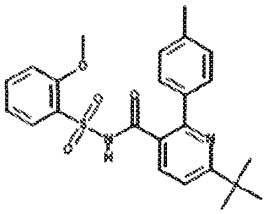
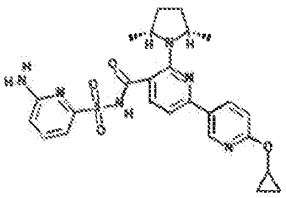
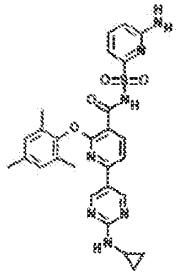
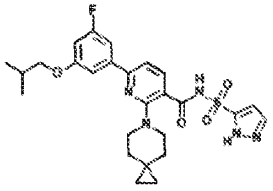
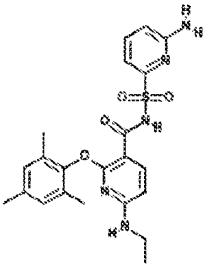

1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068

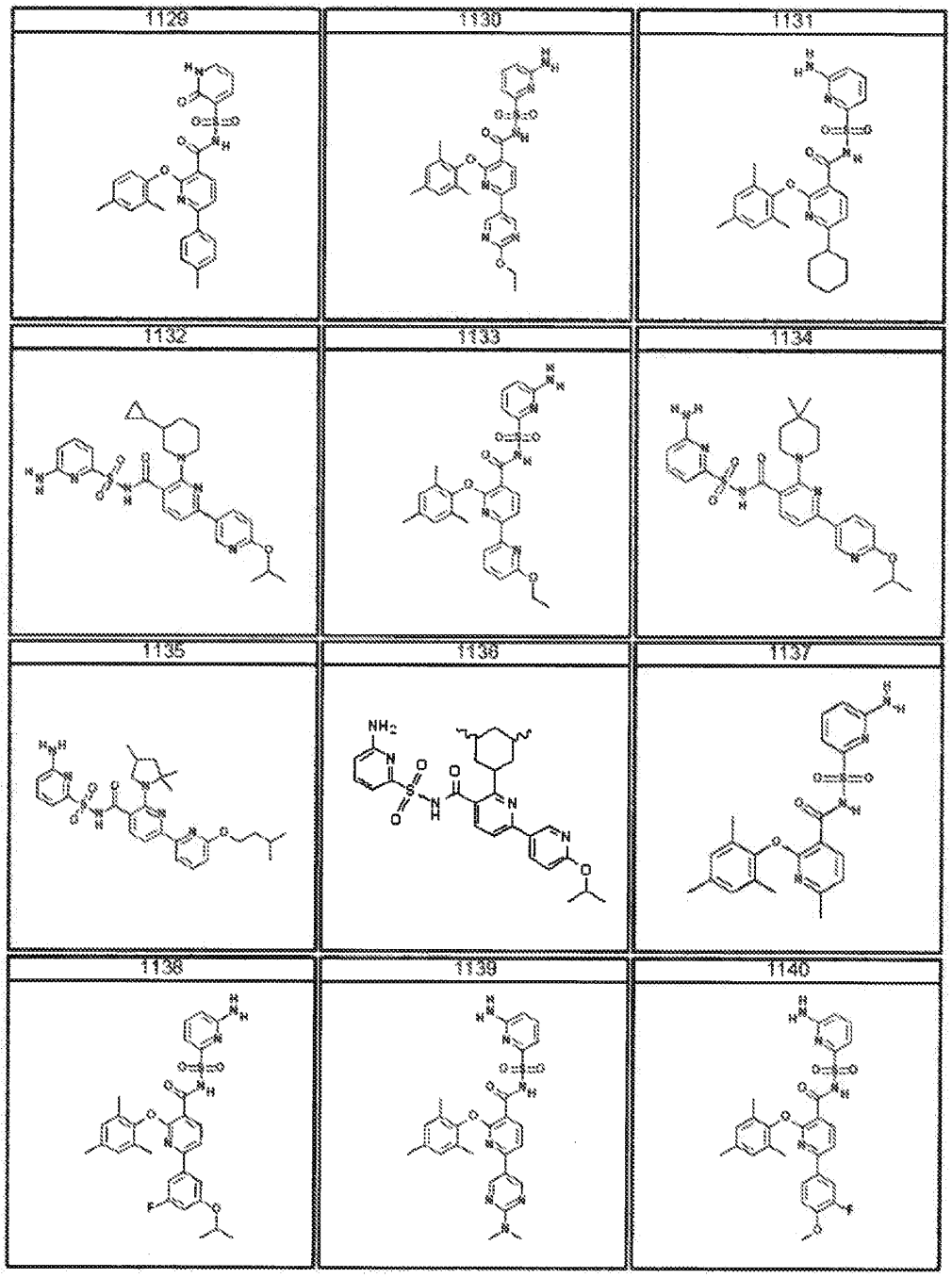

1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080

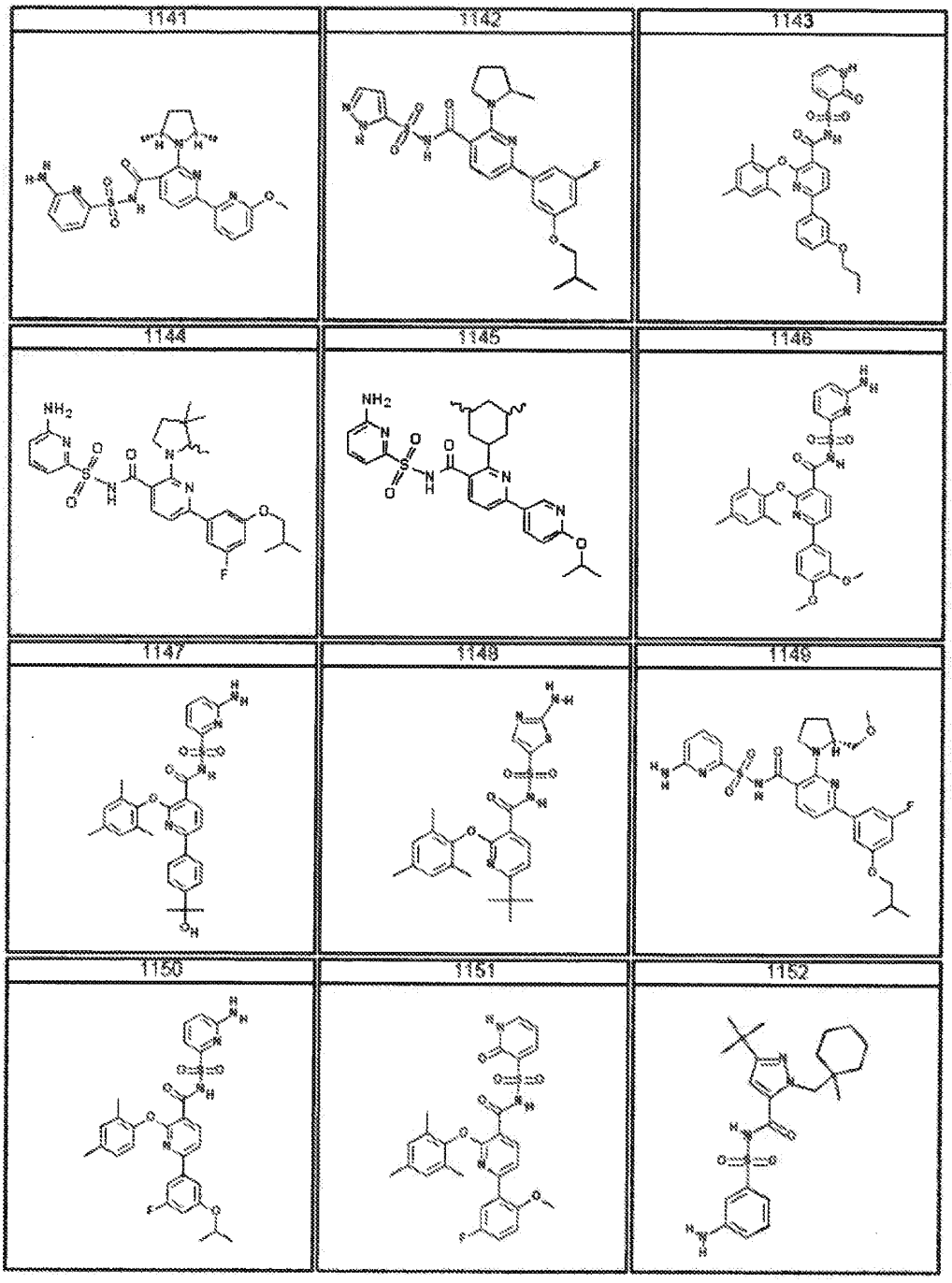

1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092

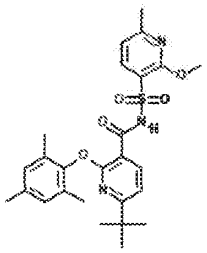
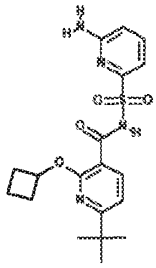
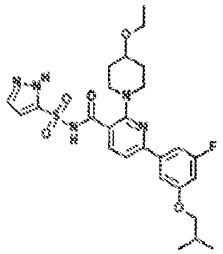
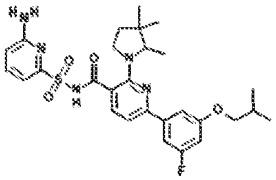
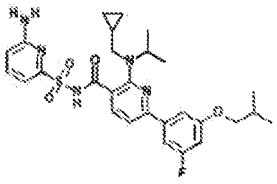
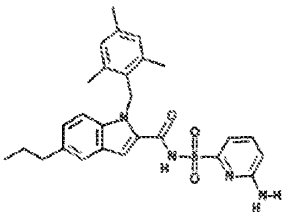
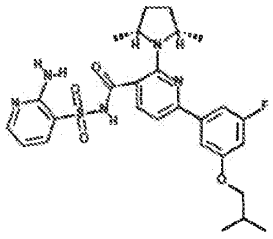
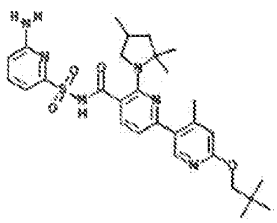
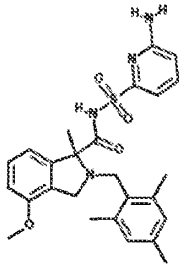
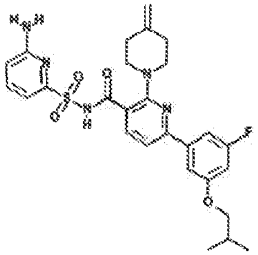
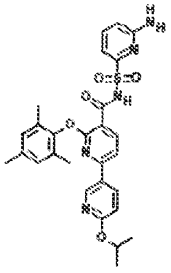
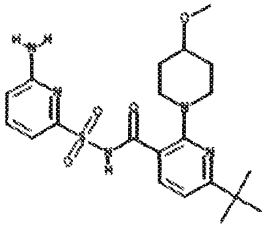

1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104

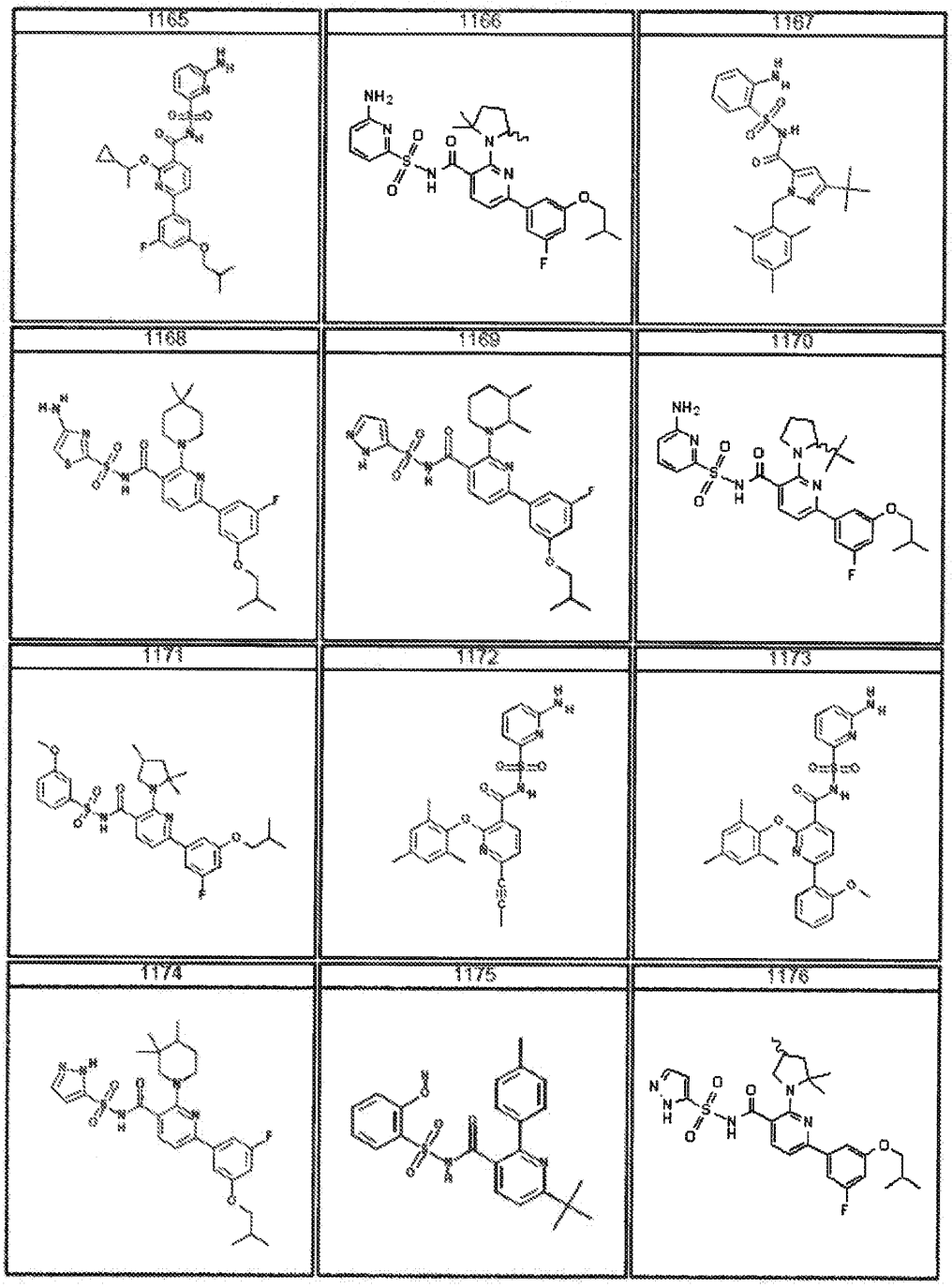

1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116

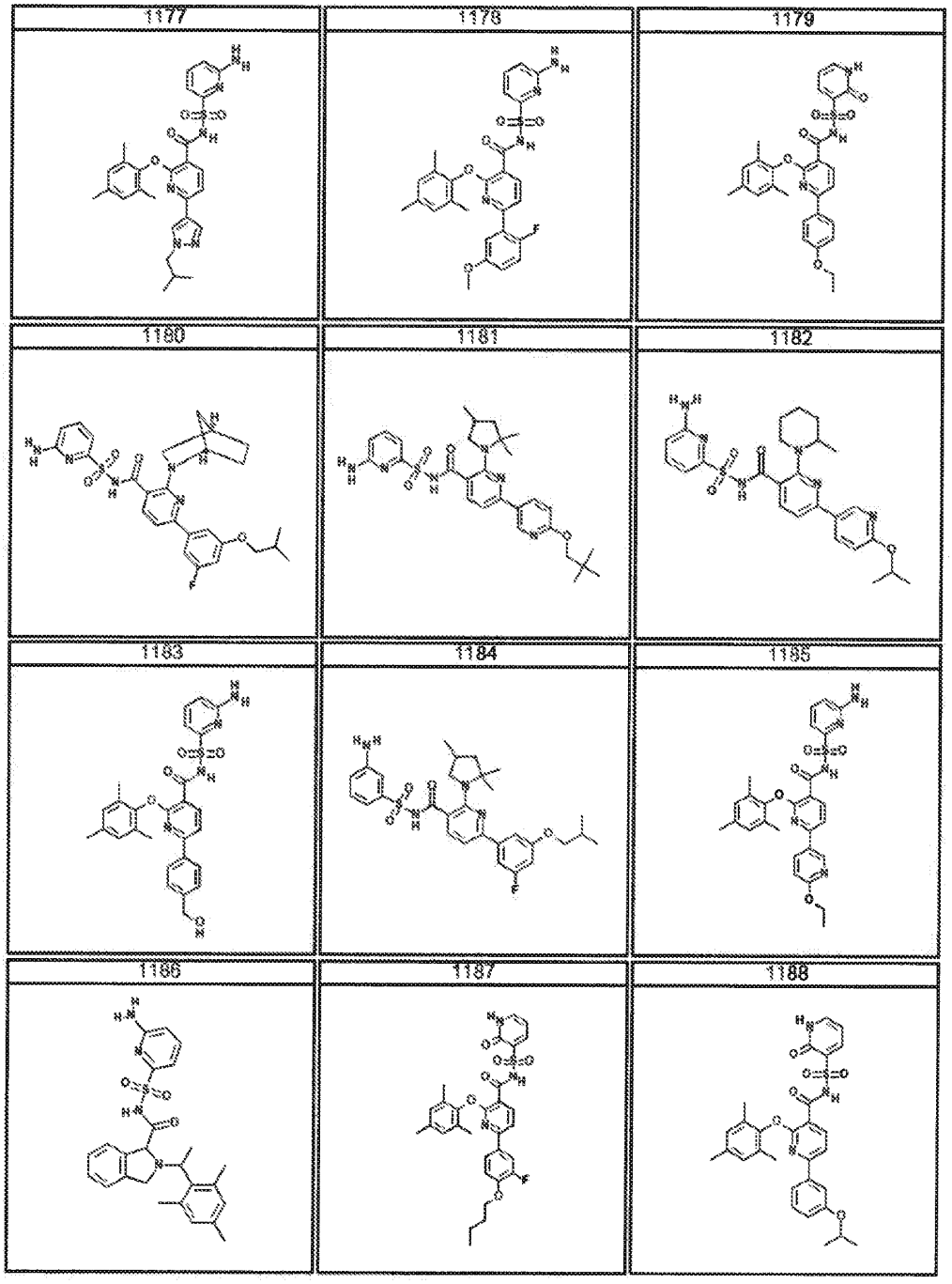
1117	1118	1119
		
1120	1121	1122
		
1123	1124	1125
		
1126	1127	1128
		

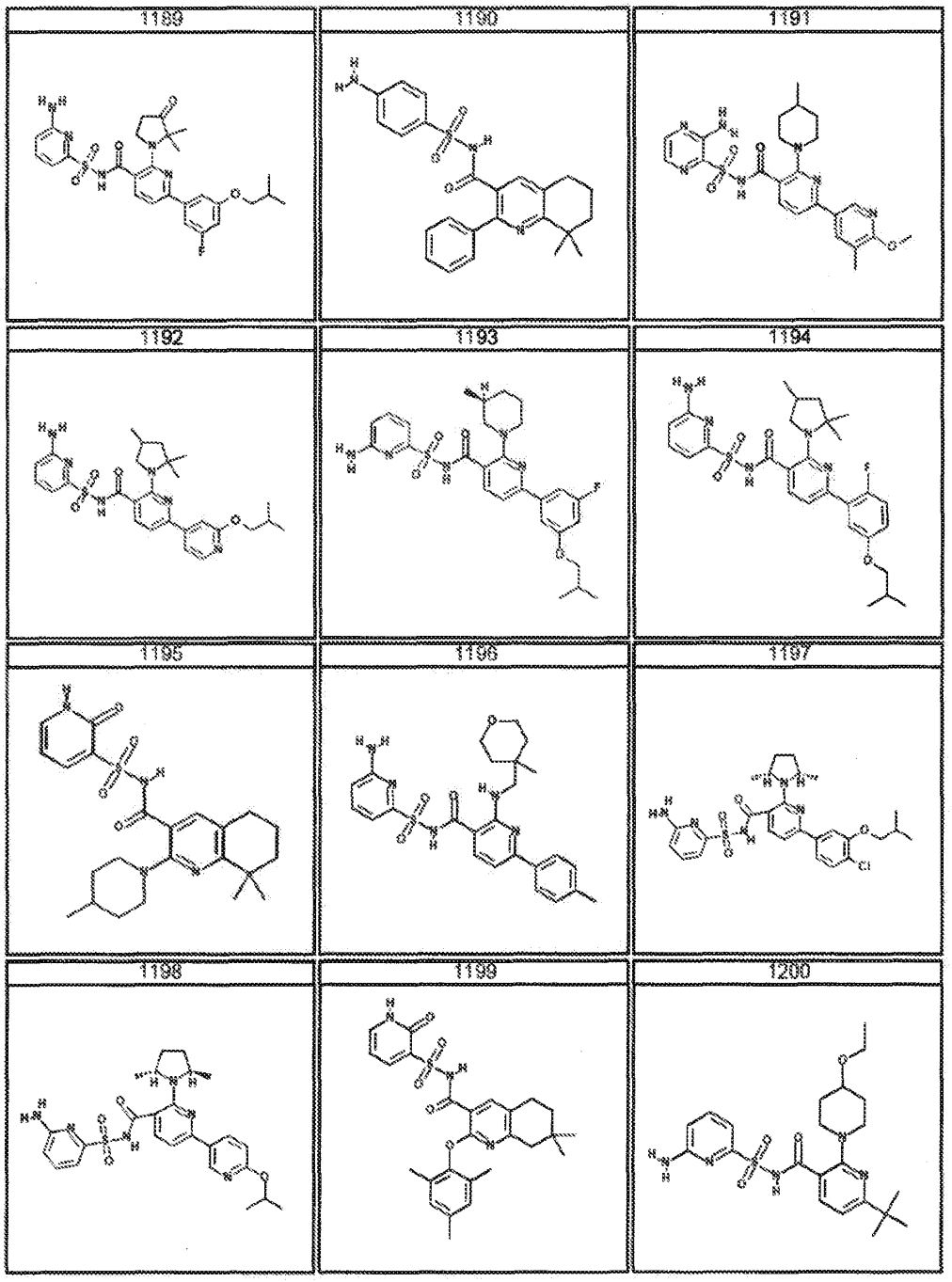

1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140

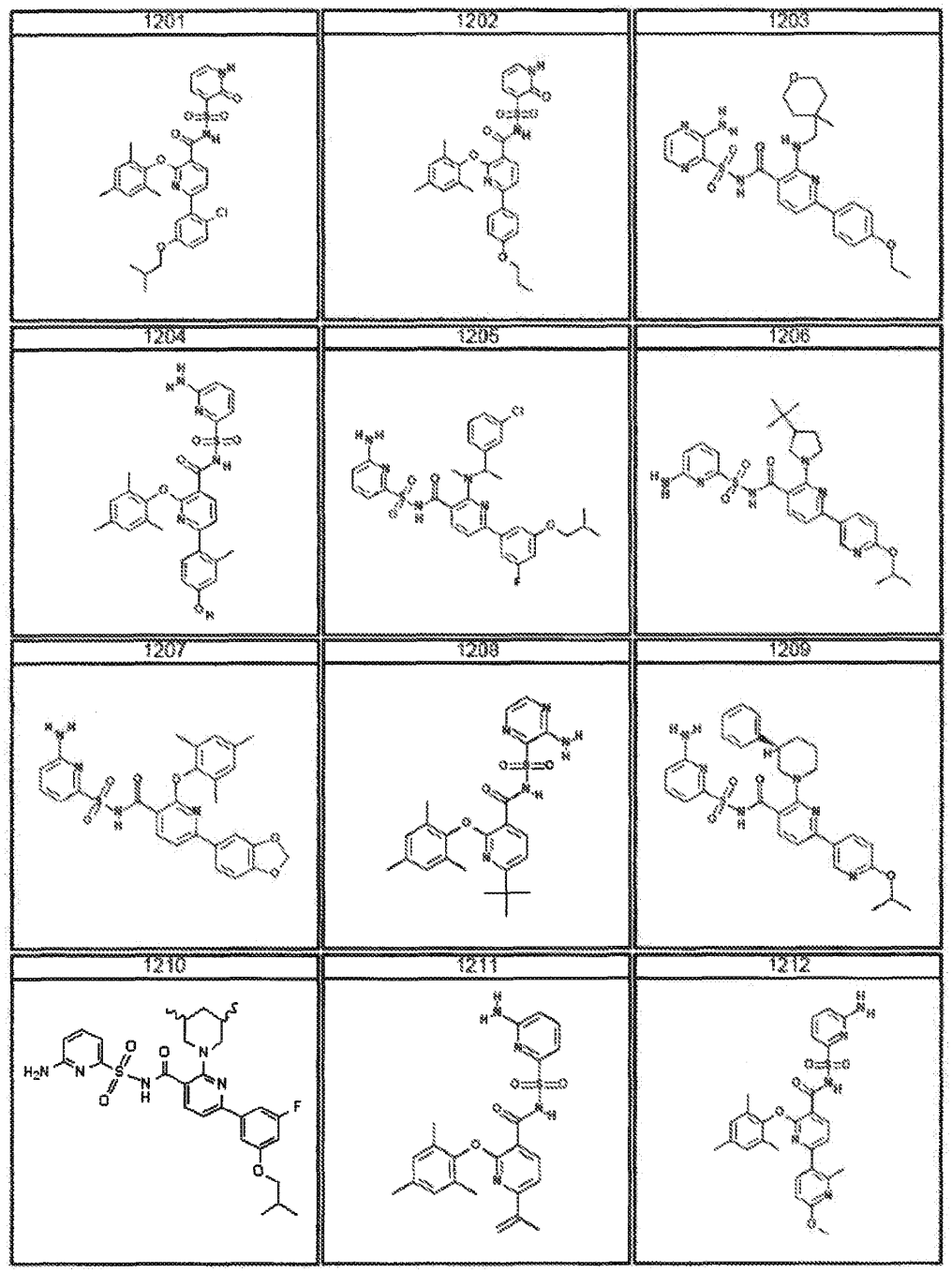

1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152

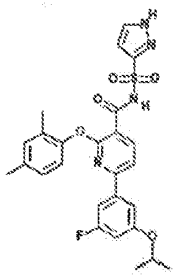
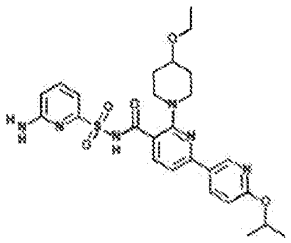
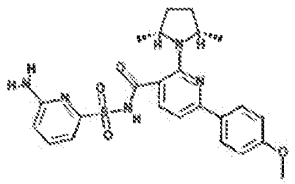
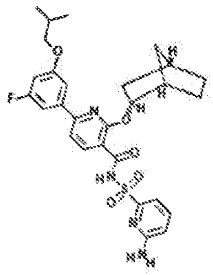
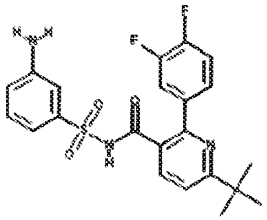
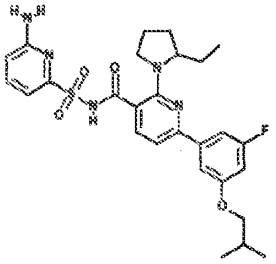
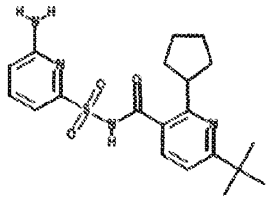
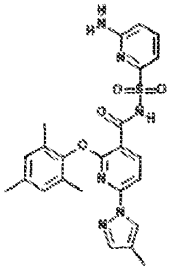
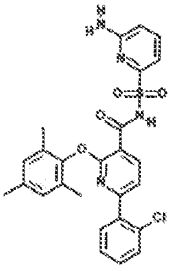
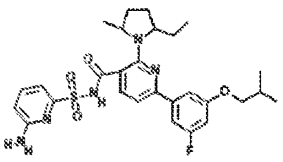
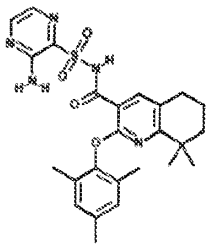
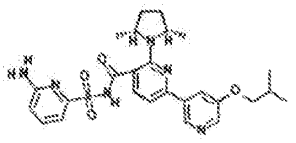
1153 	1154 	1155 
1156 	1157 	1158 
1159 	1160 	1161 
1162 	1163 	1164 

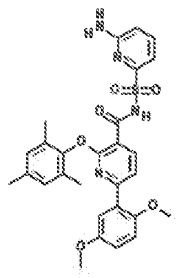
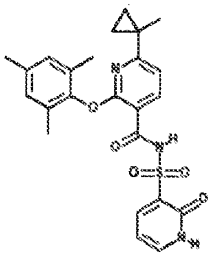
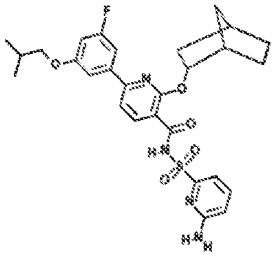
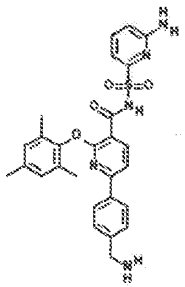
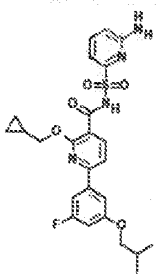
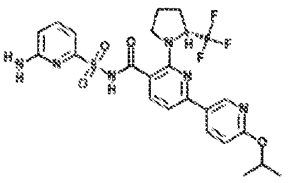
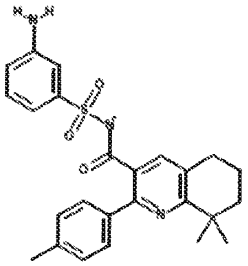
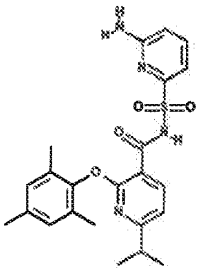
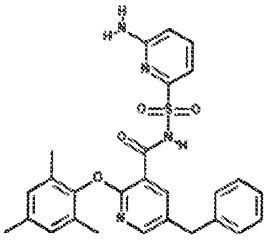
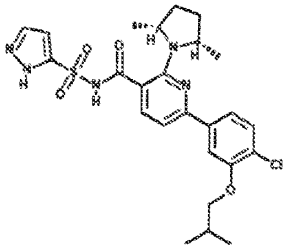
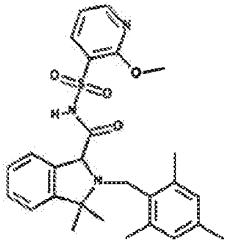
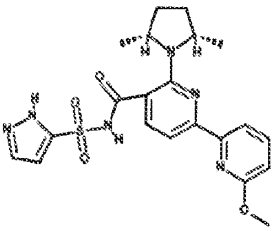

1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176

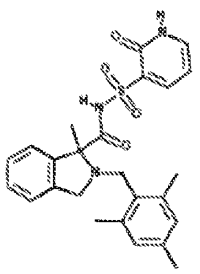
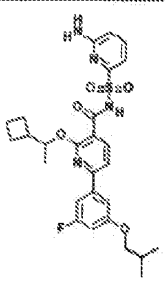
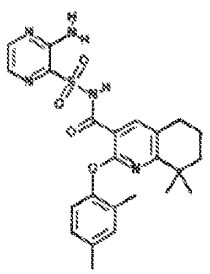
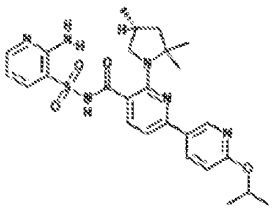
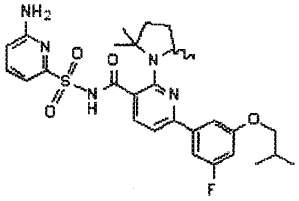
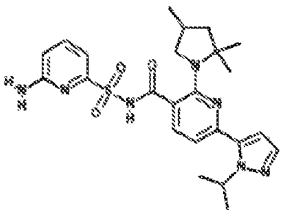
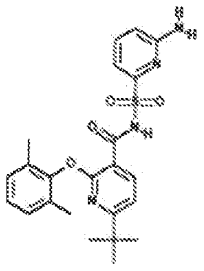
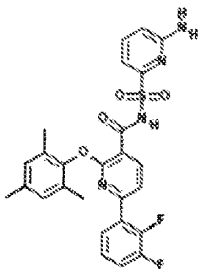
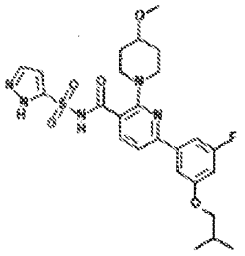
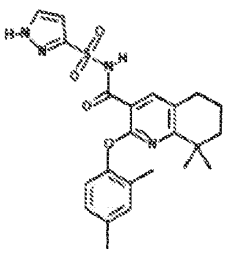
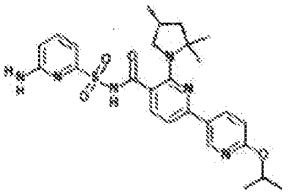
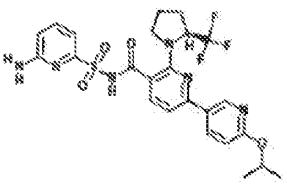

1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188

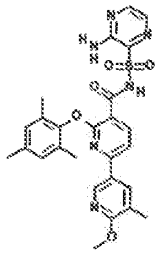
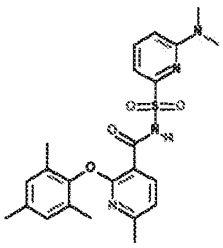
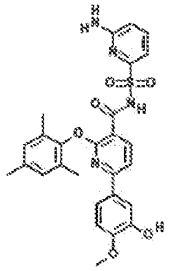
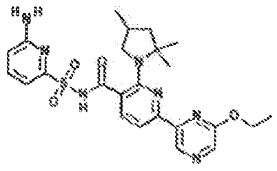
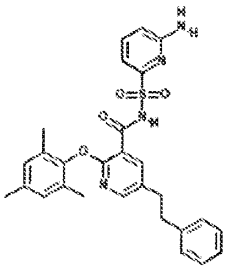
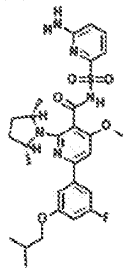
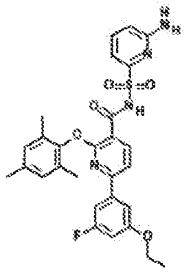
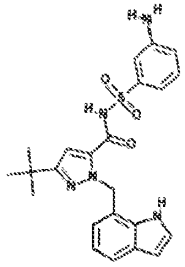
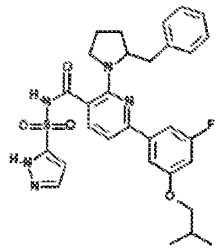
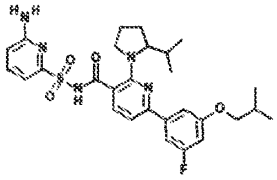
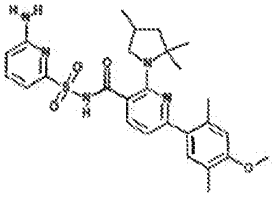
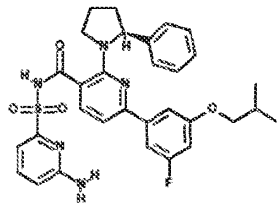

1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200

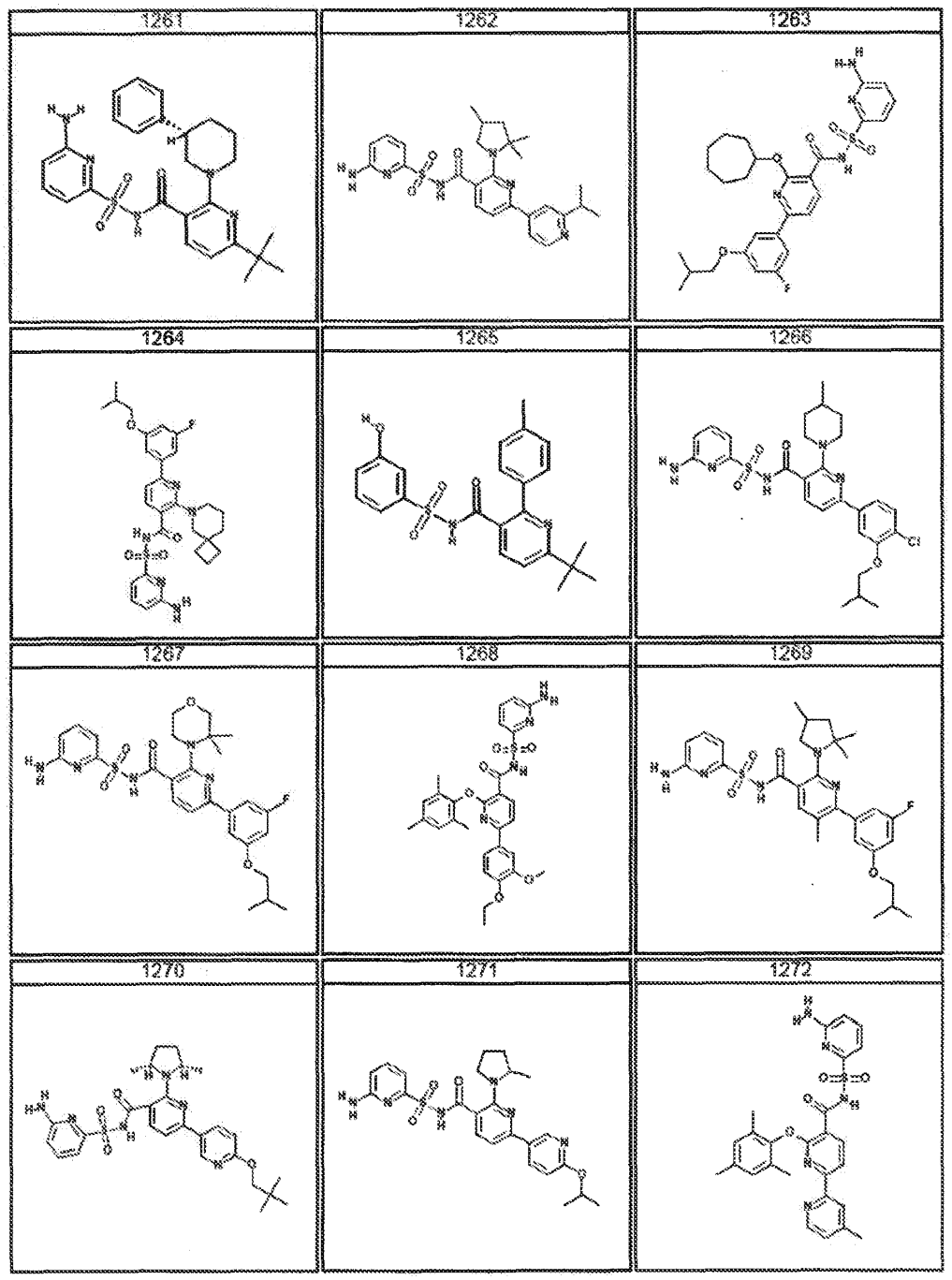

1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212

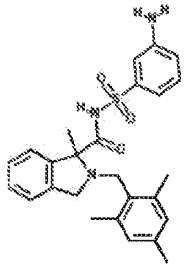
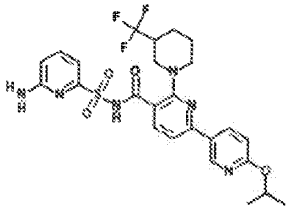
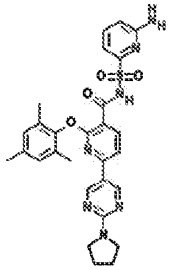
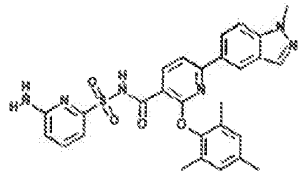
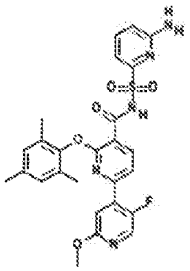
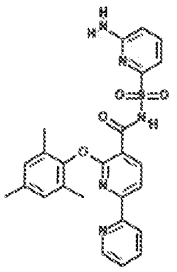
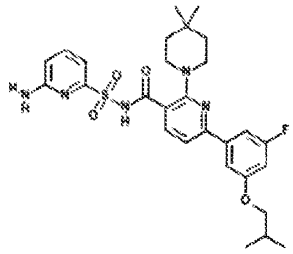
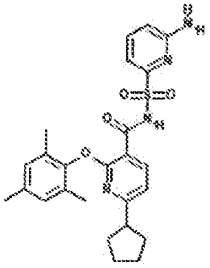
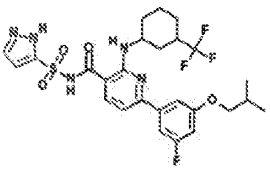
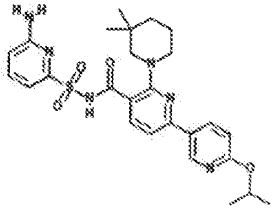
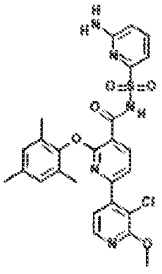
1213	1214	1215
		
1216	1217	1218
		
1219	1220	1221
		
1222	1223	1224
		

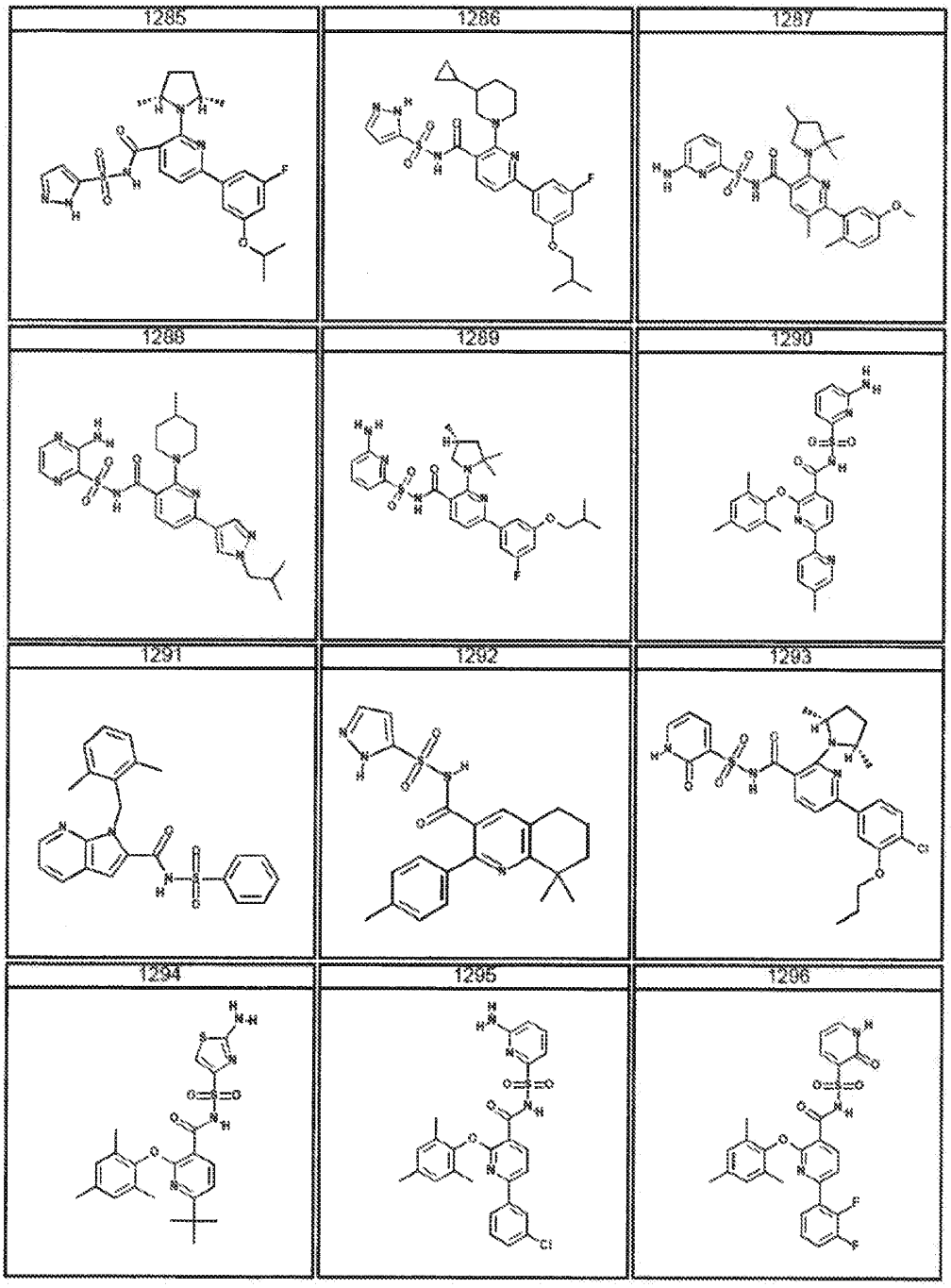
1225	1226	1227
		
1228	1229	1230
		
1231	1232	1233
		
1234	1235	1236
		

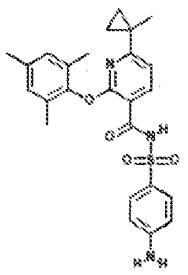
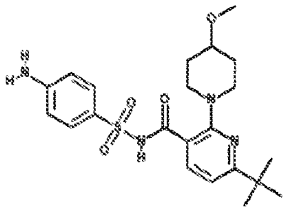
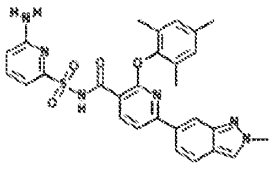
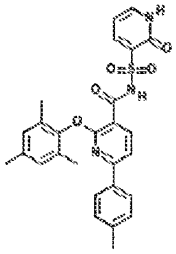
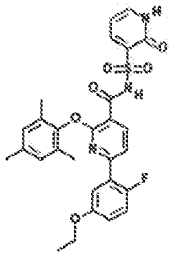
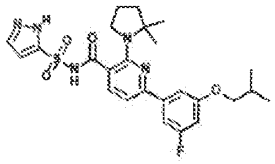
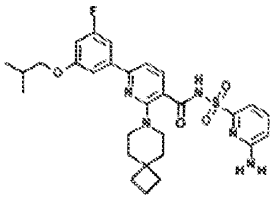
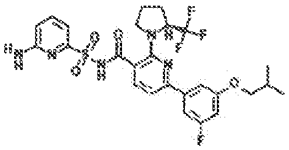
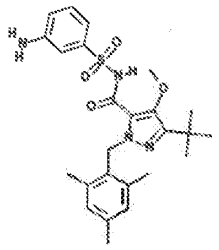
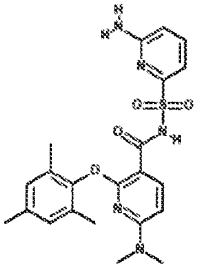
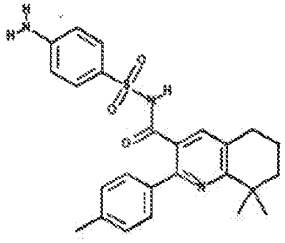
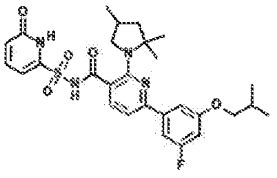
1237	1238	1239
		
1240	1241	1242
		
1243	1244	1245
		
1246	1247	1248
		

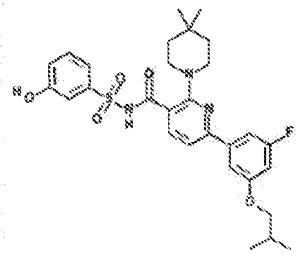
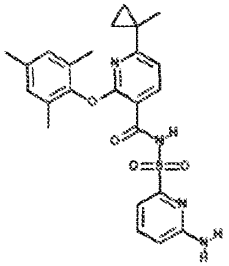
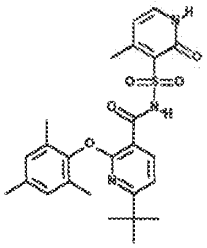
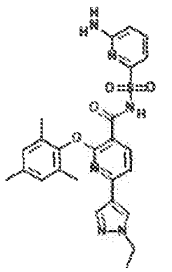
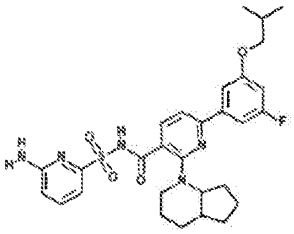
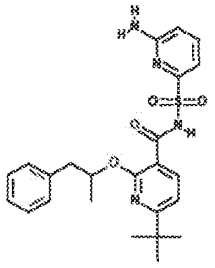
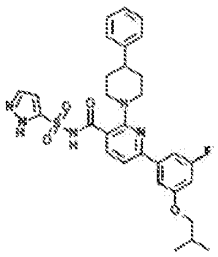
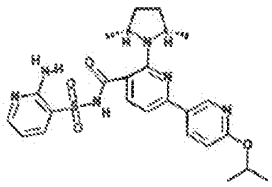
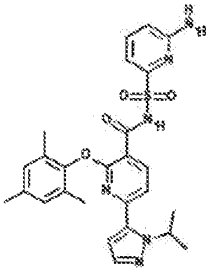
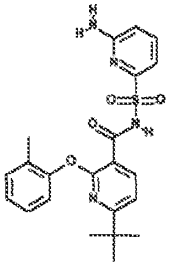
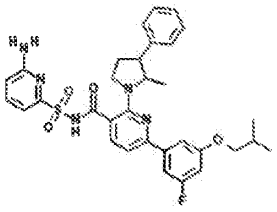
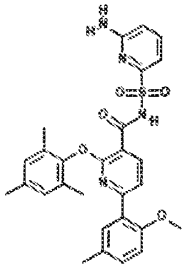
1249	1250	1251
		
1252	1253	1254
		
1255	1256	1257
		
1258	1259	1260
		

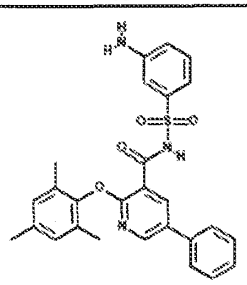
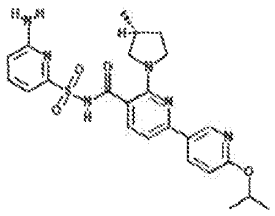
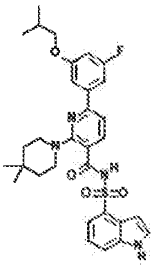
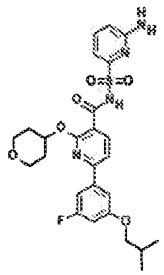
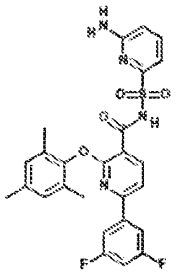
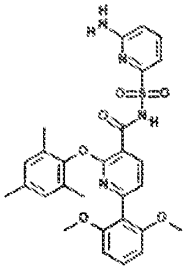
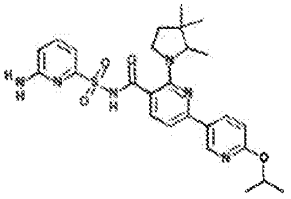
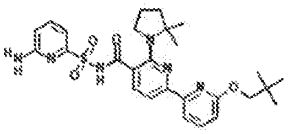
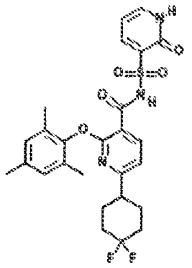
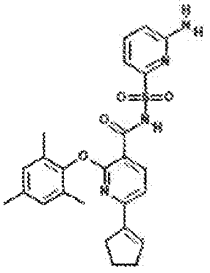
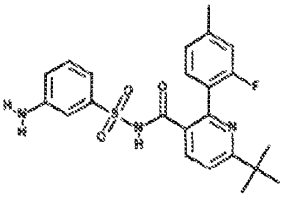
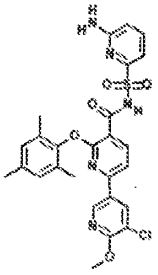

1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272

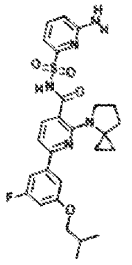
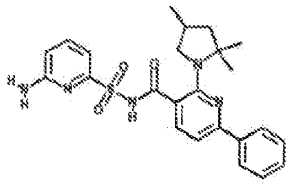
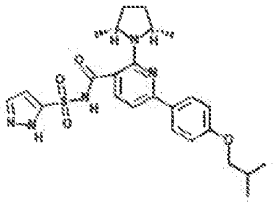
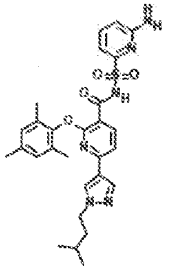
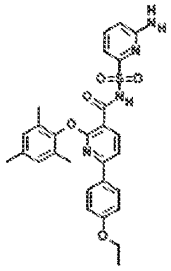
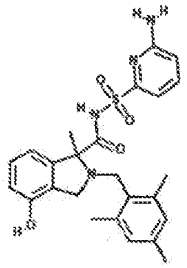
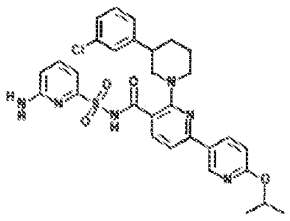
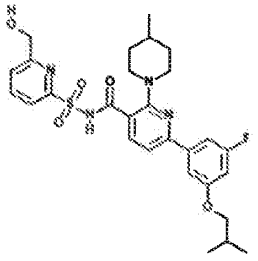
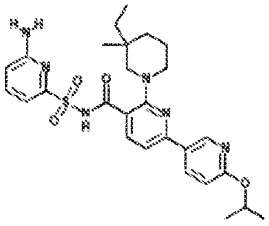
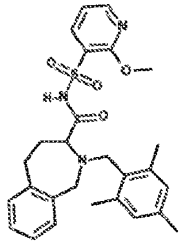
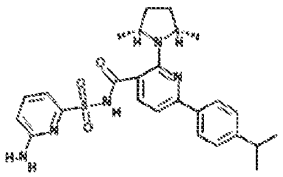
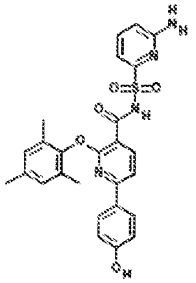
1273	1274	1275
		
1276	1277	1278
		
1279	1280	1281
		
1282	1283	1284
		

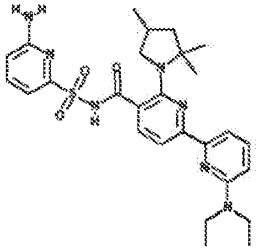
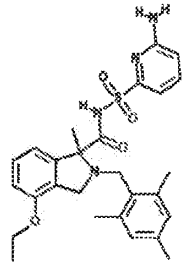
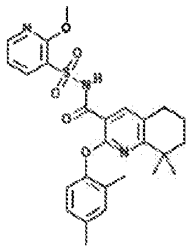
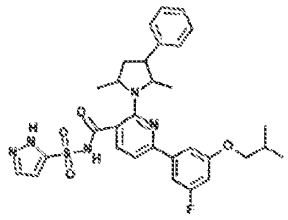
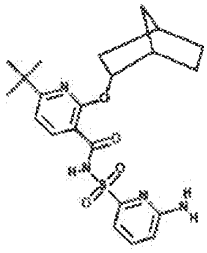
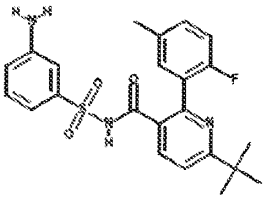
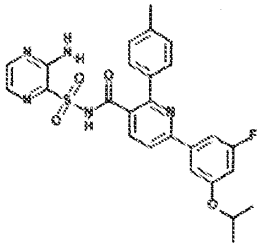
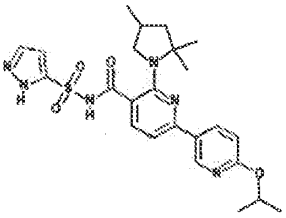
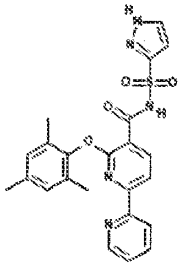
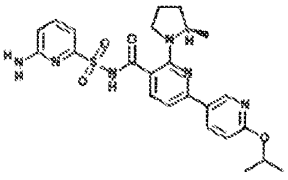
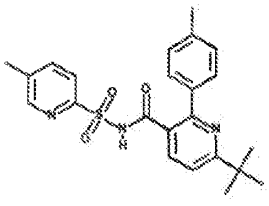
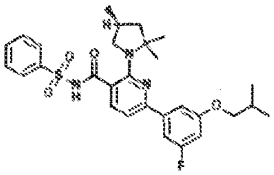

1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296

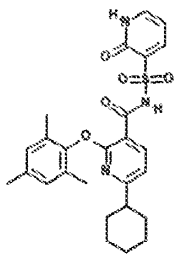
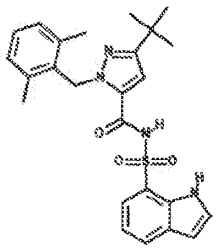
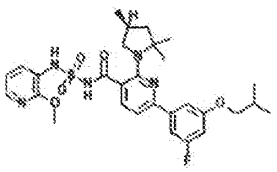
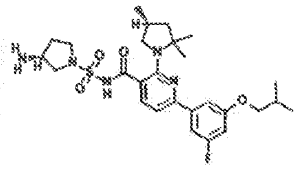
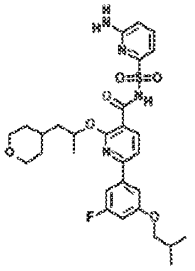
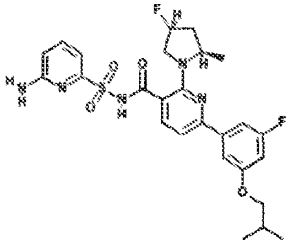
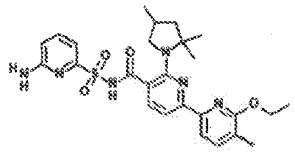
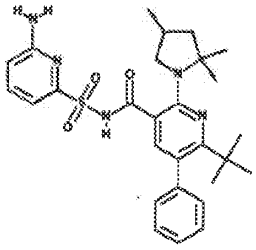
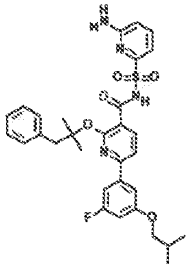
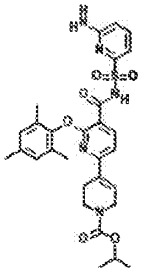
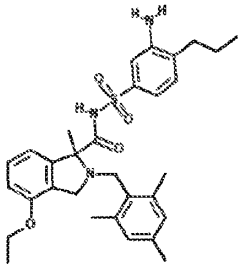
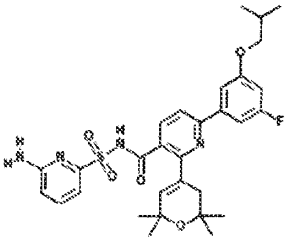
1297	1298	1299
		
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		

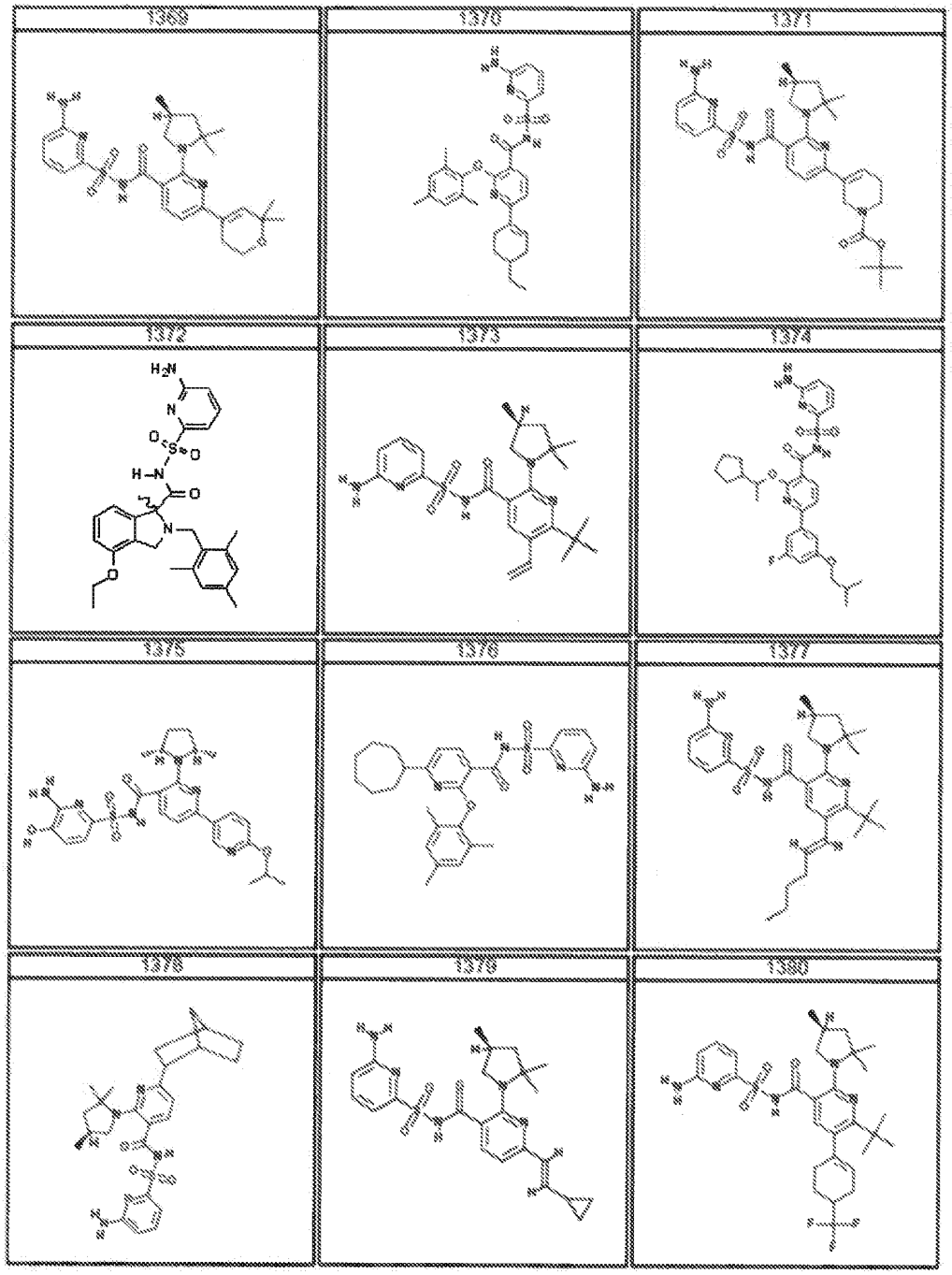
1309	1310	1311
		
1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		

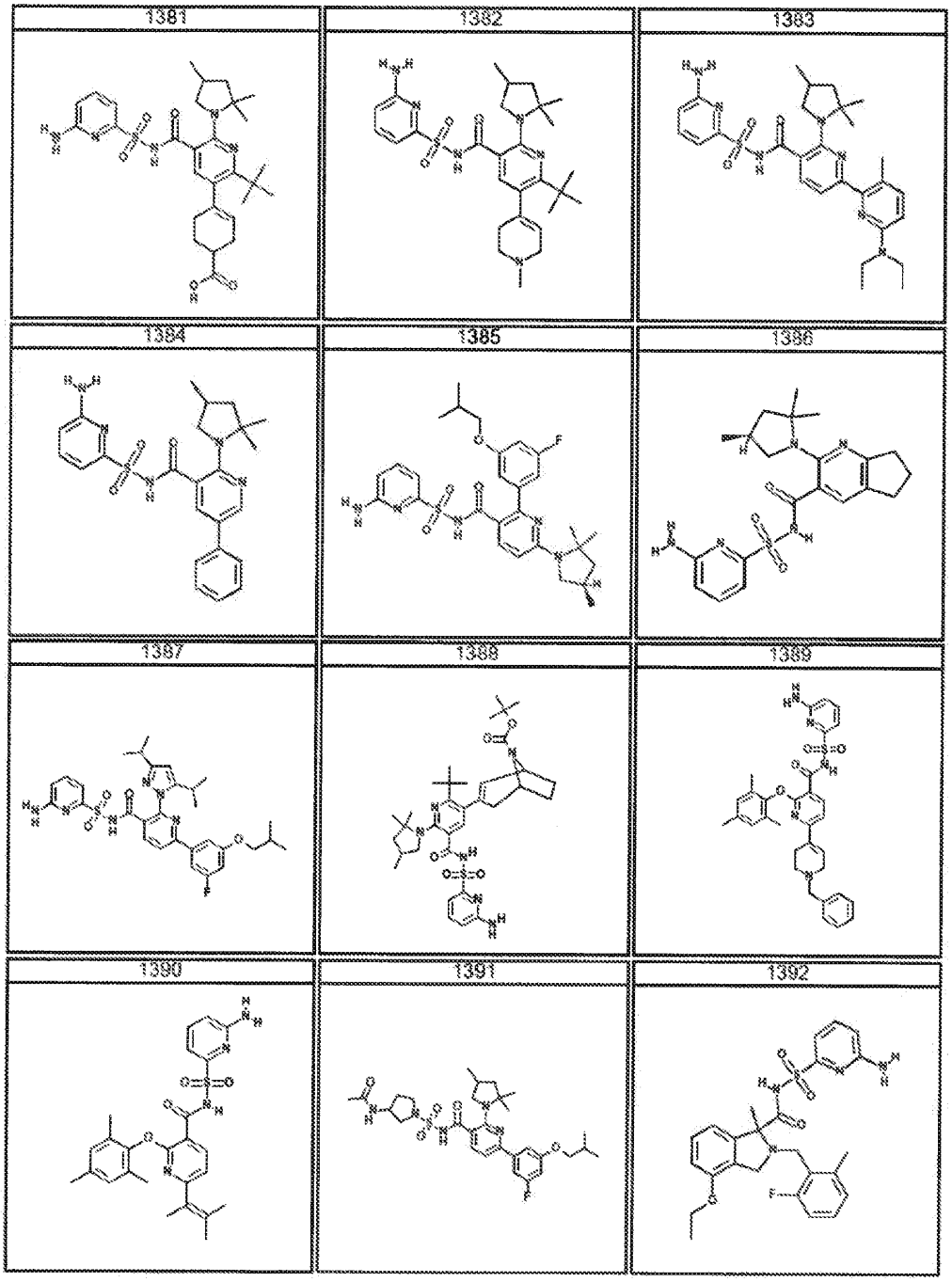
1321	1322	1323
		
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		

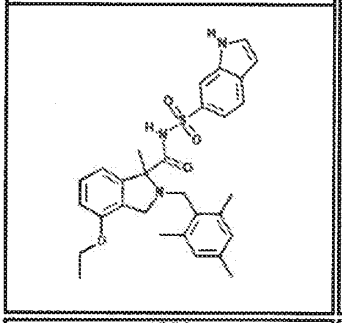
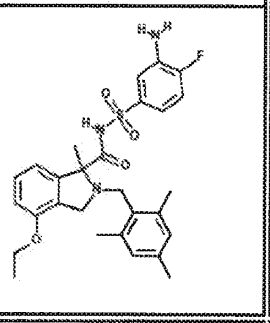
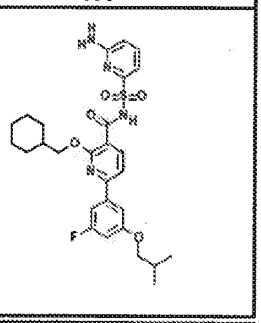
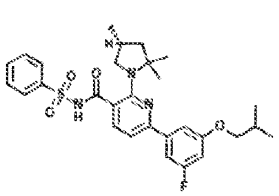
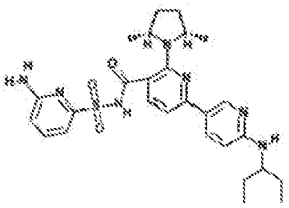
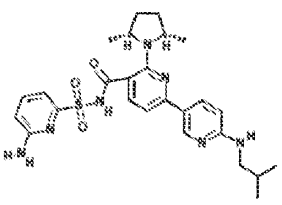
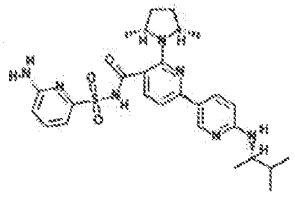
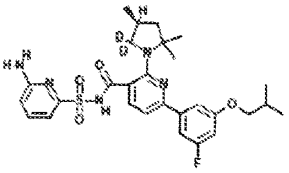
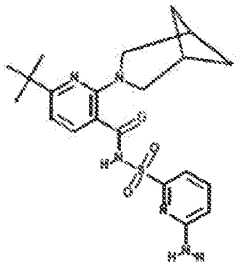
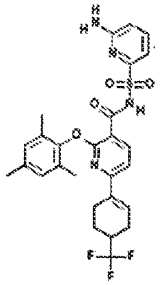
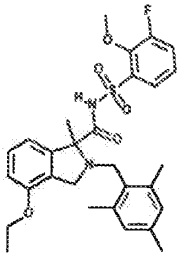
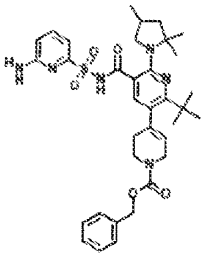
1333	1334	1335
		
1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		

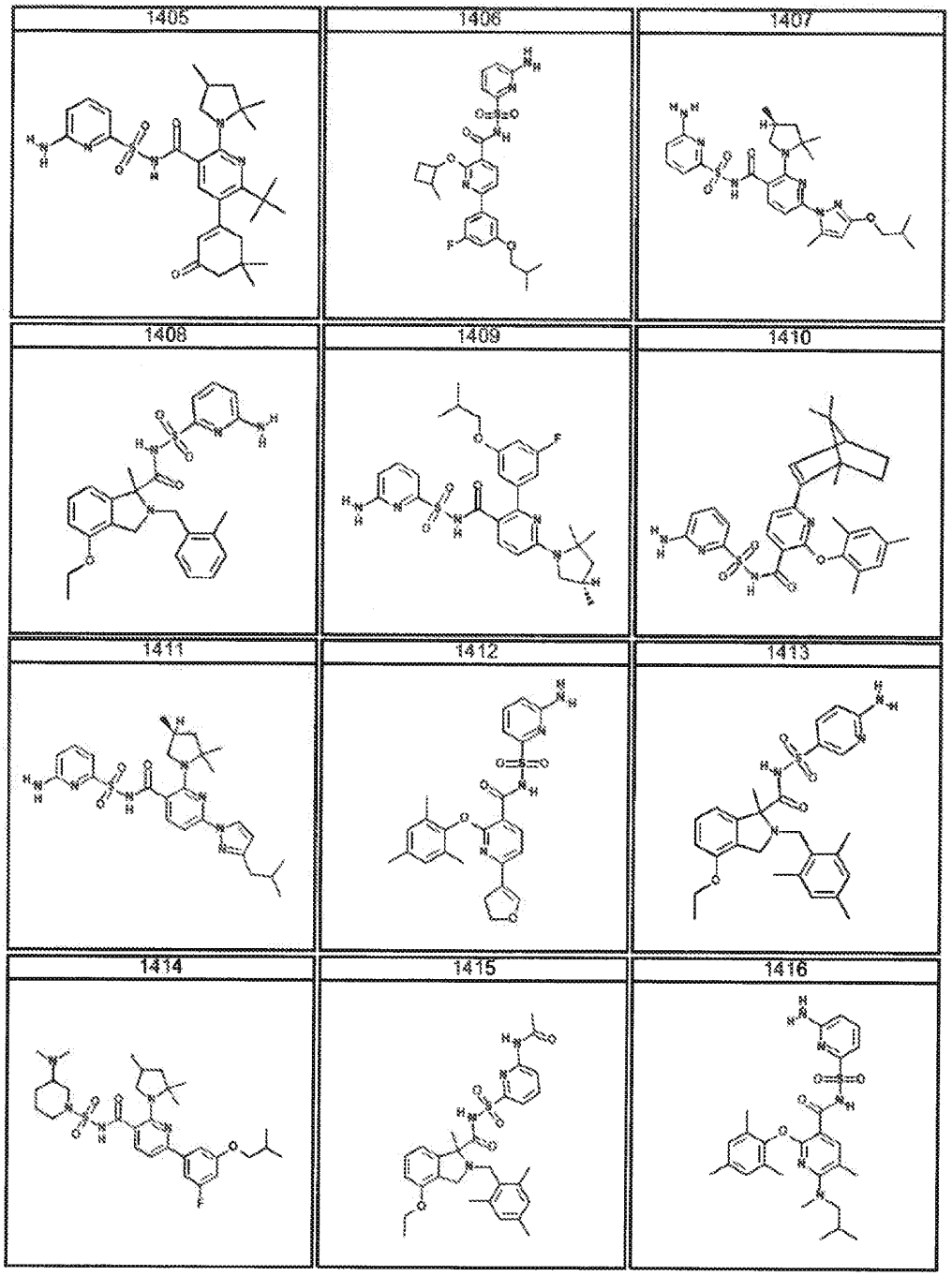
1345	1346	1347
		
1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		

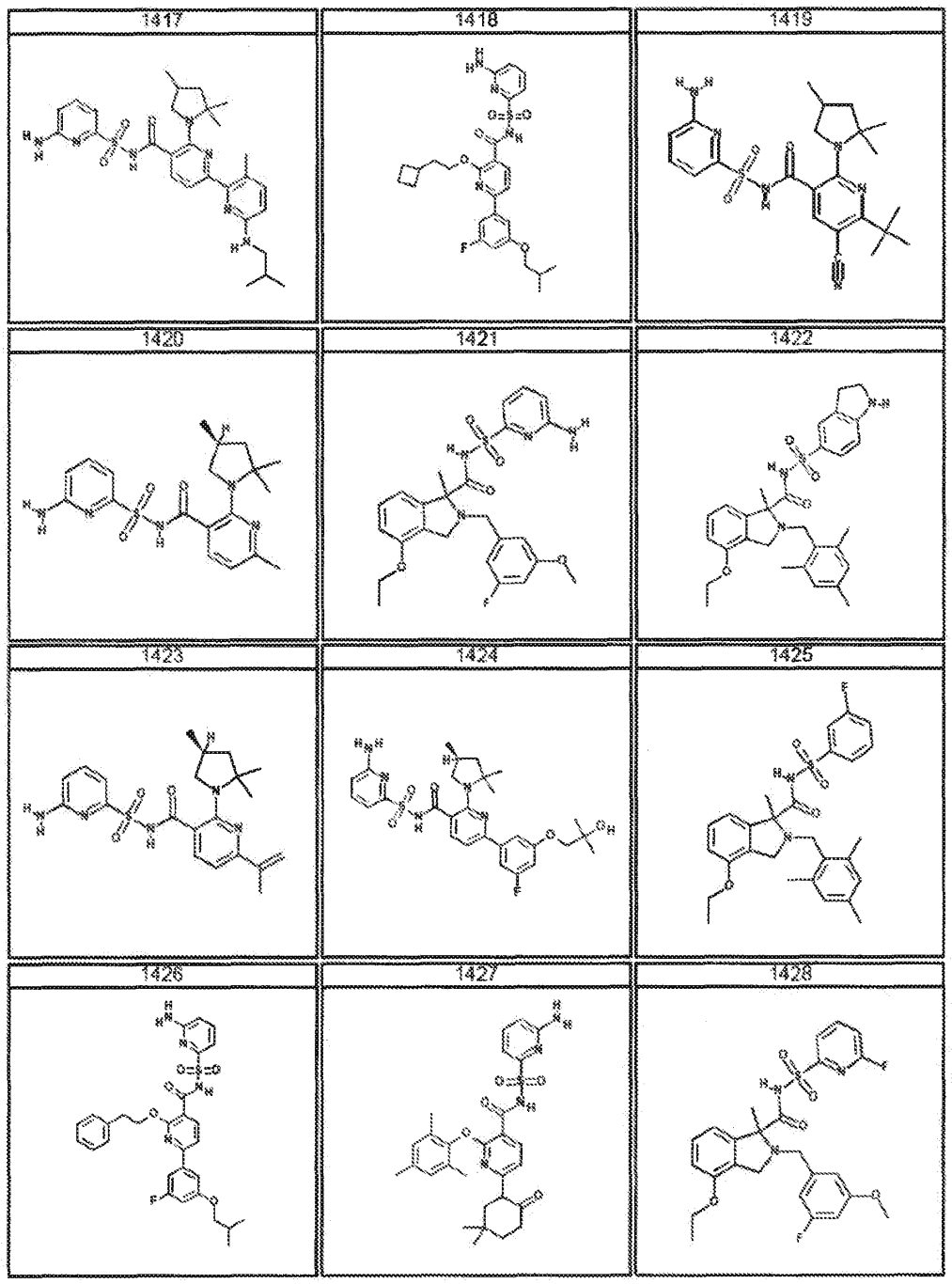
1357	1358	1359
		
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		

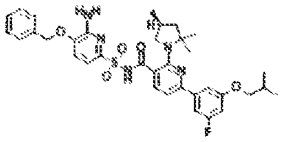
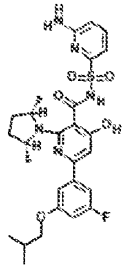
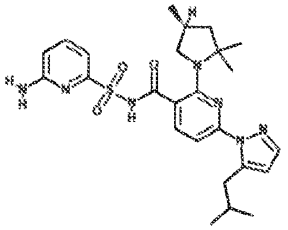
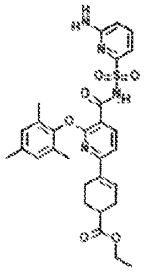
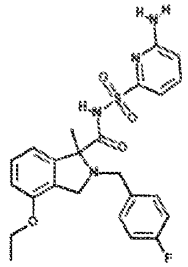
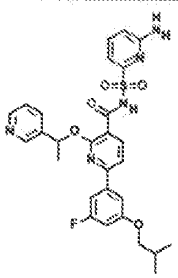
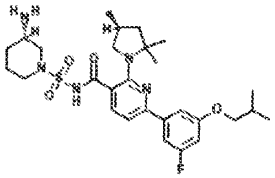
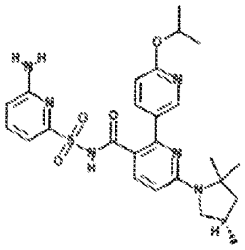
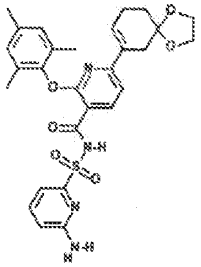
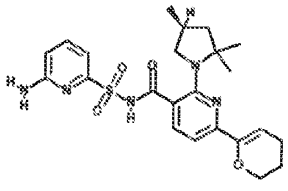
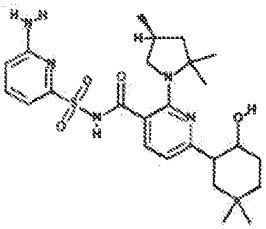
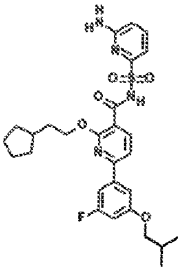

1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380

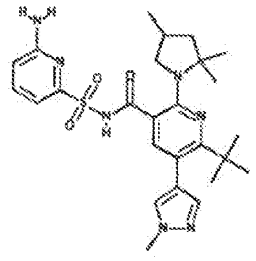
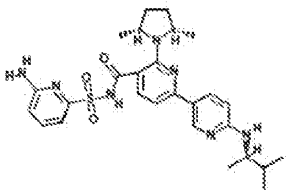
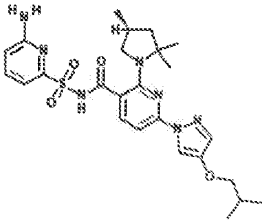
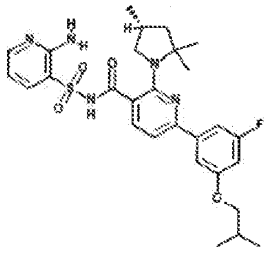
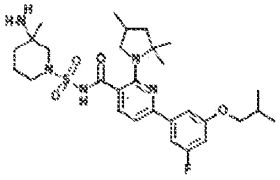
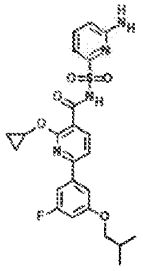
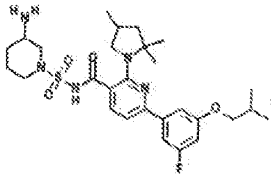
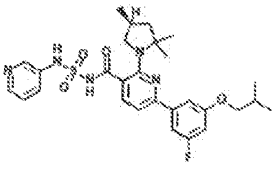
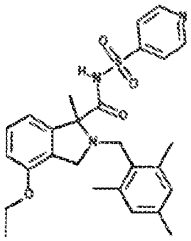
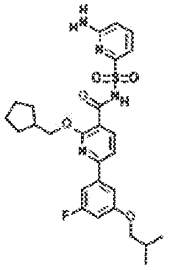
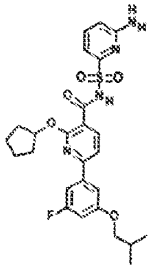
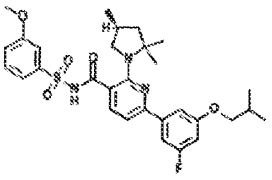

1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392

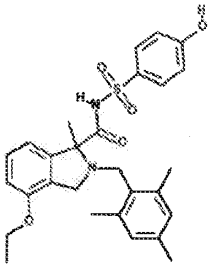
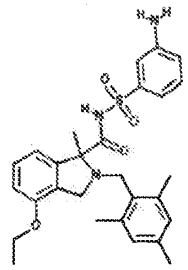
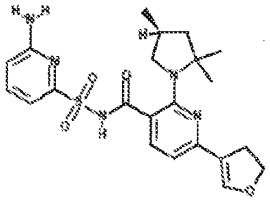
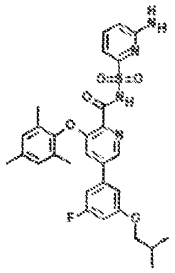
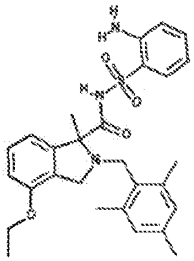
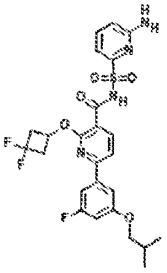
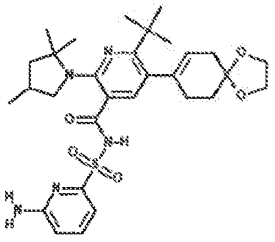
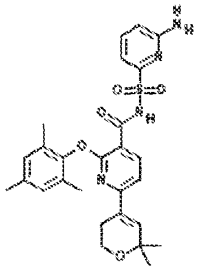
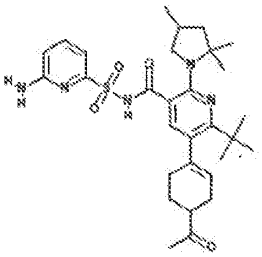
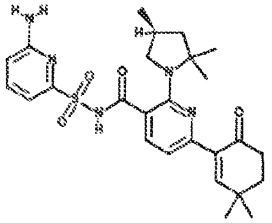
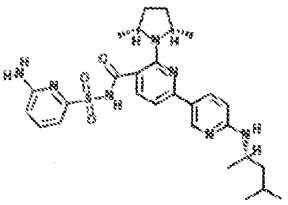
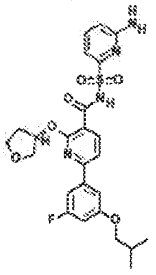
1393	1394	1395
		
1396	1397	1398
		
1399	1400	1401
		
1402	1403	1404
		

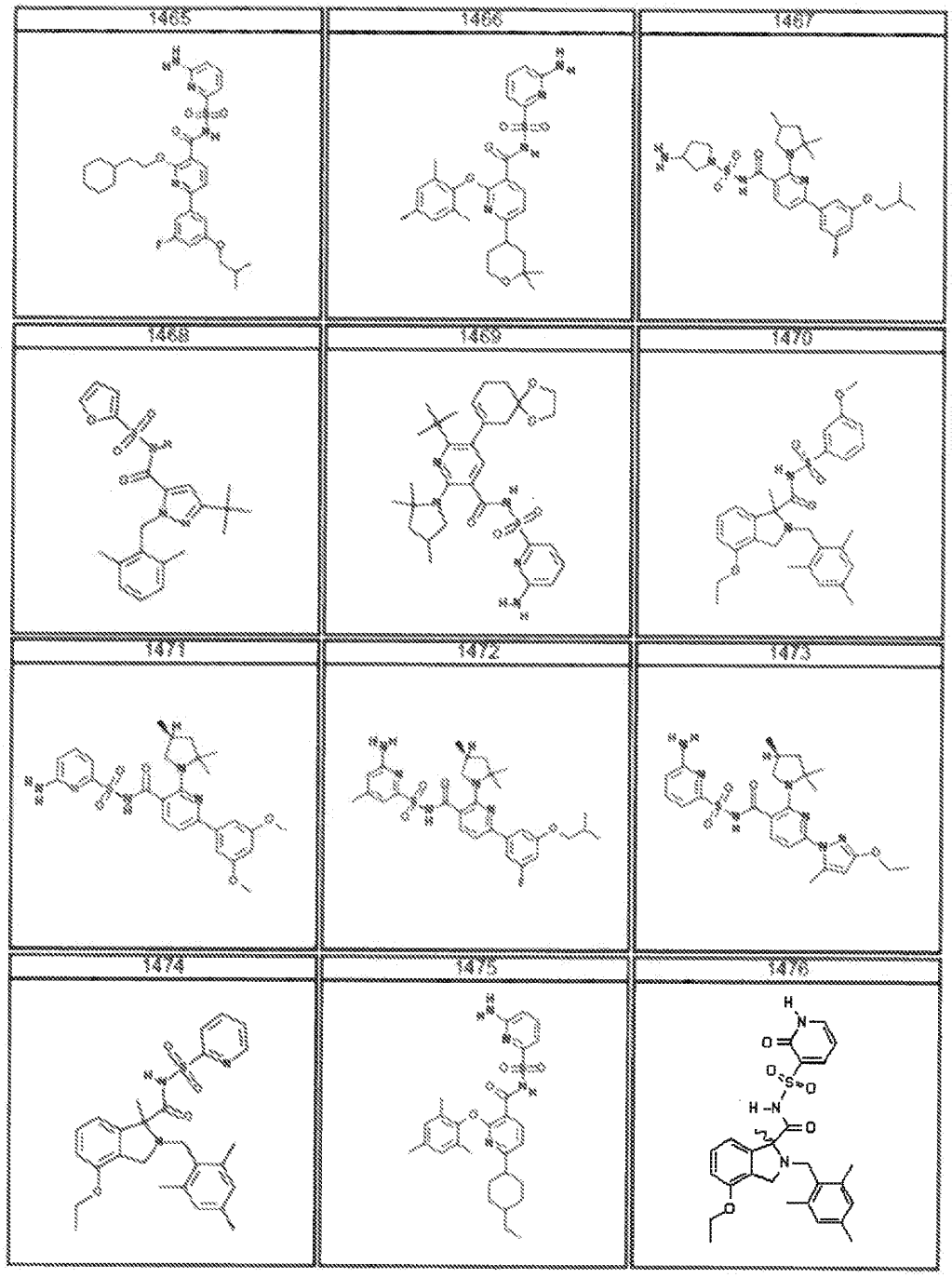

1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416

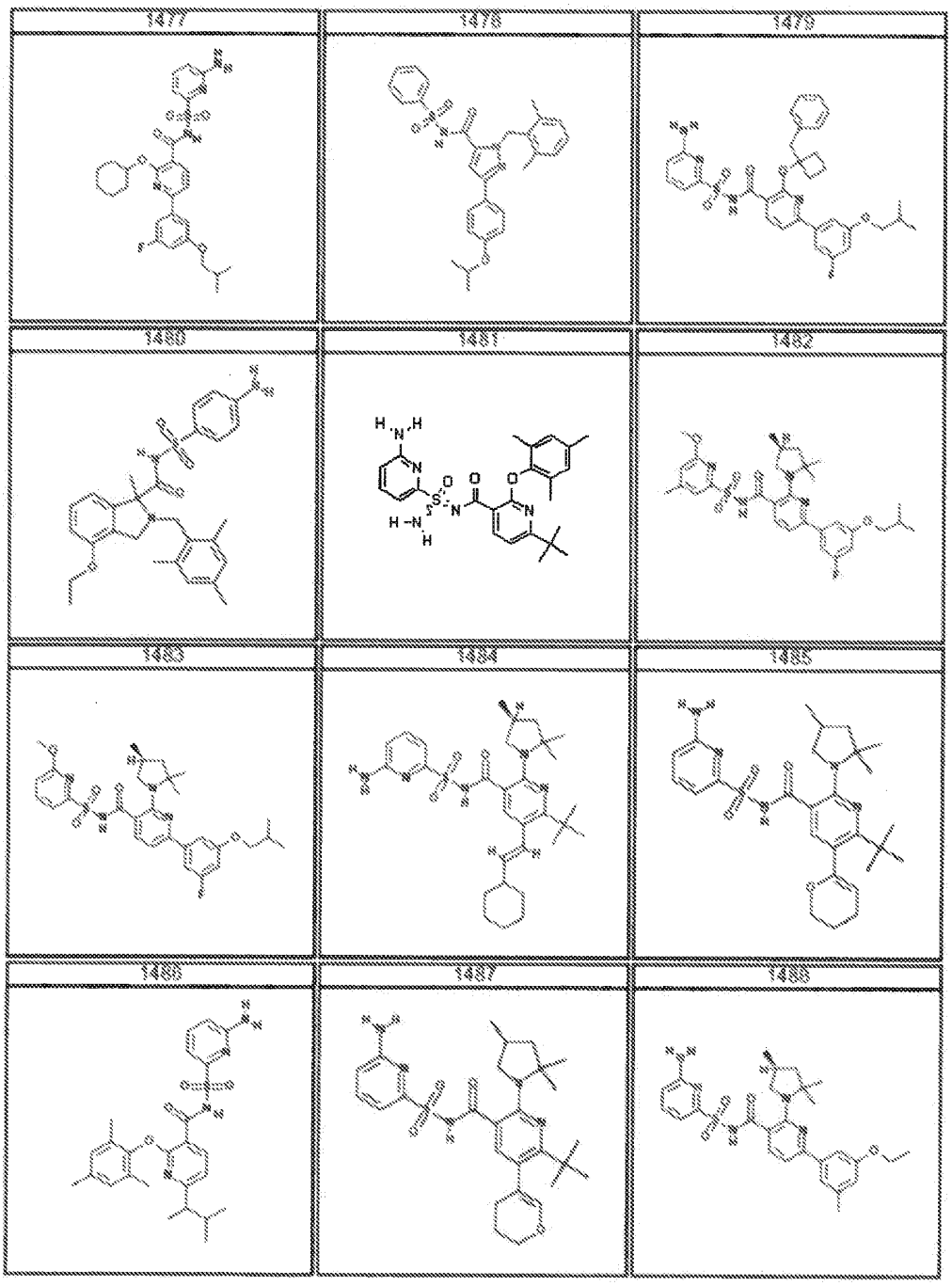

1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428

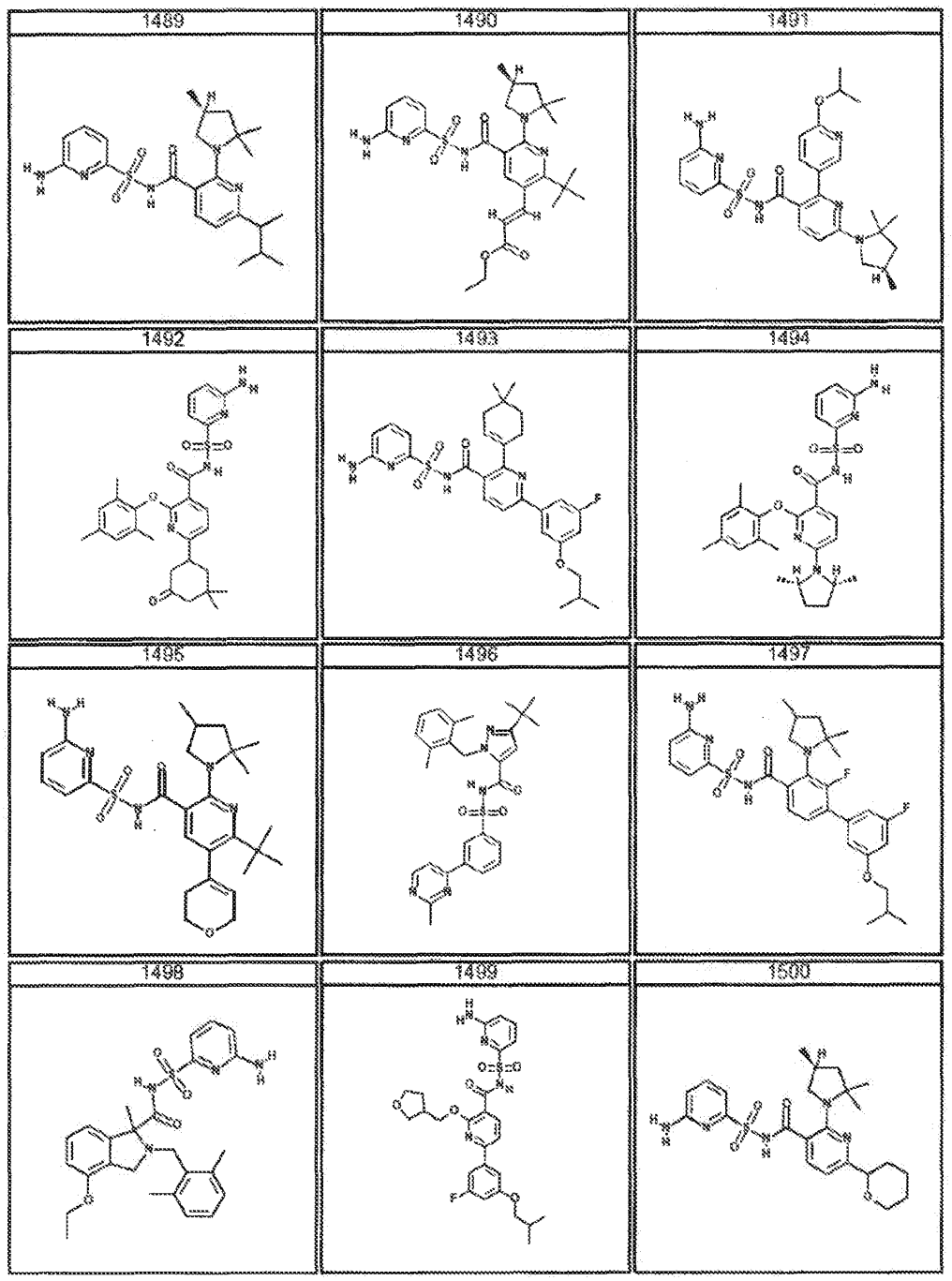
1429	1430	1431
		
1432	1433	1434
		
1435	1436	1437
		
1438	1439	1440
		

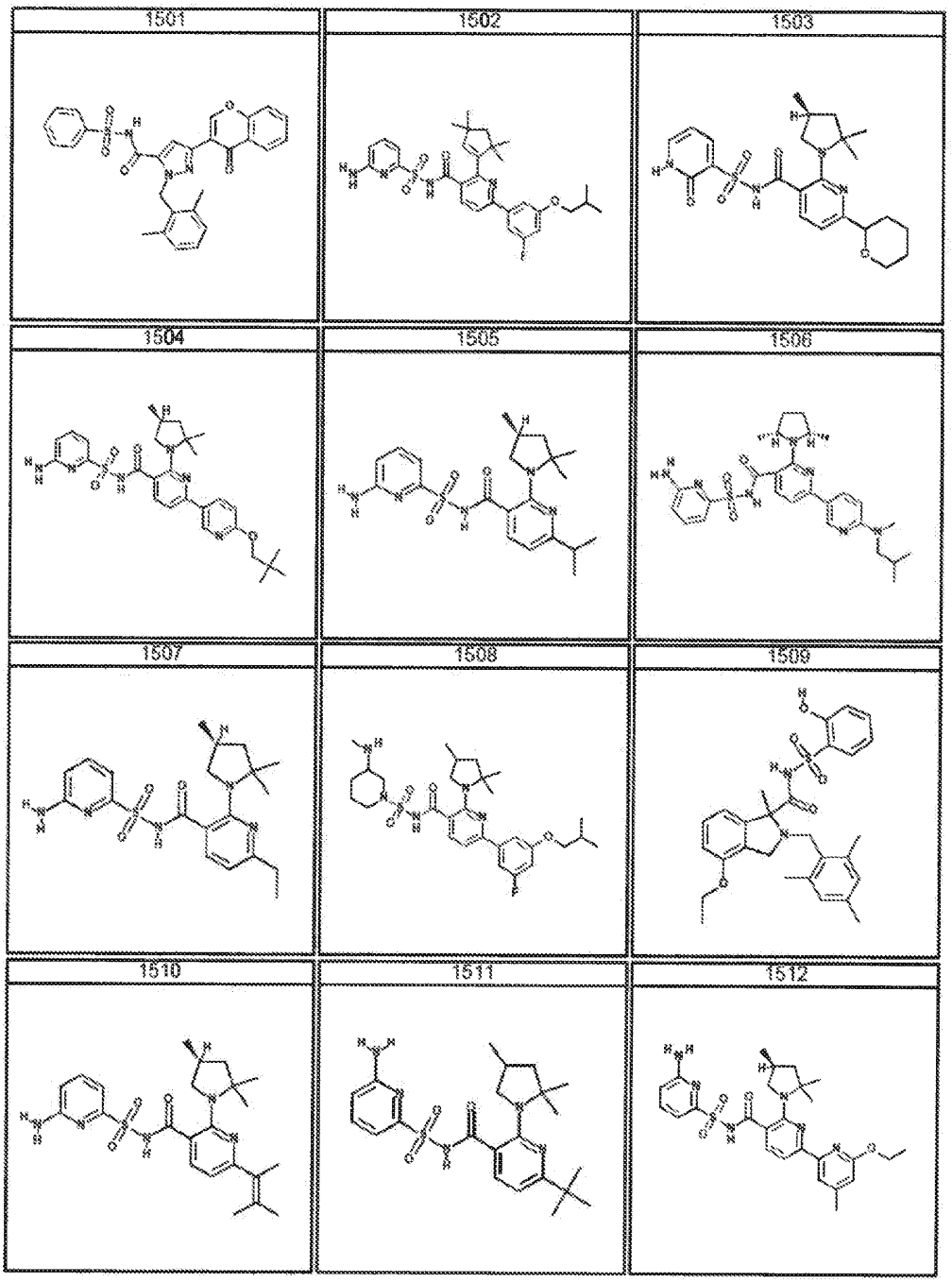
1441	1442	1443
		
1444	1445	1446
		
1447	1448	1449
		
1450	1451	1452
		

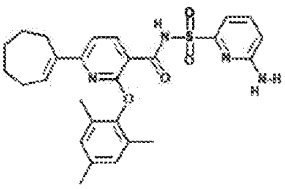
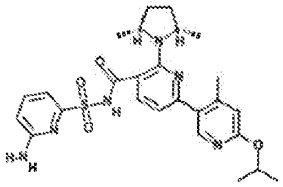
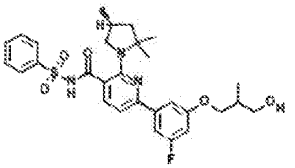
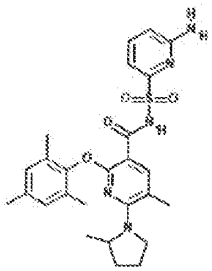
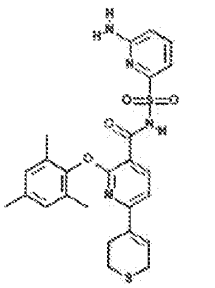
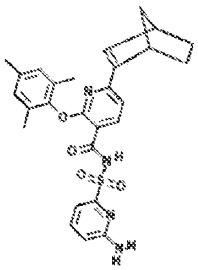
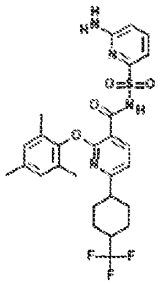
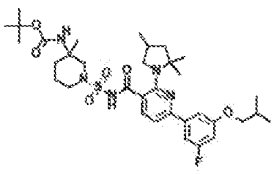
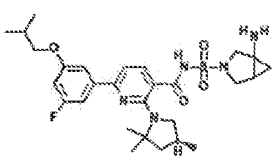
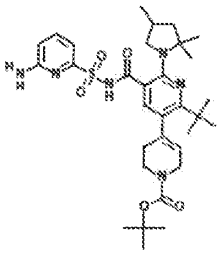
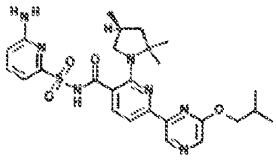
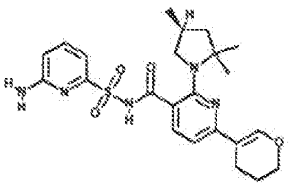
1453	1454	1455
		
1456	1457	1458
		
1459	1460	1461
		
1462	1463	1464
		

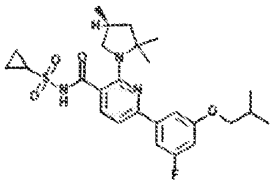
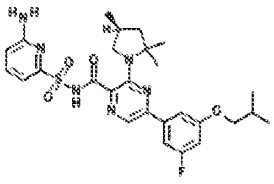
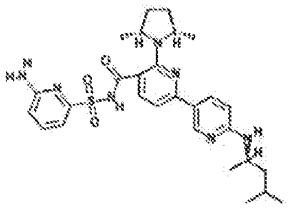
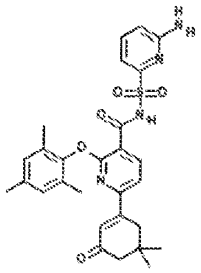
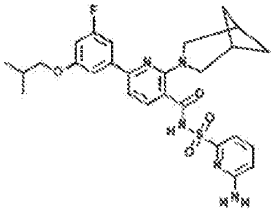
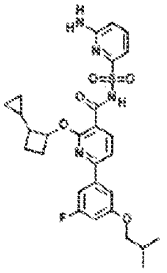
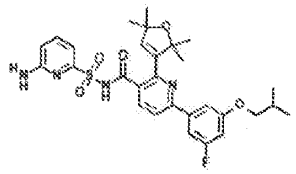
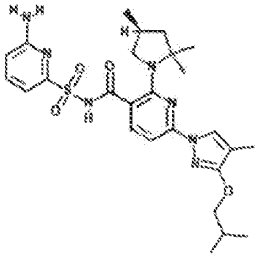
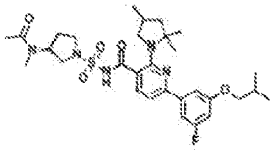
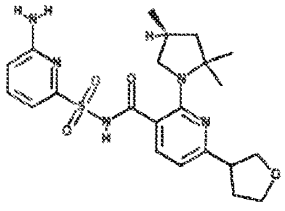
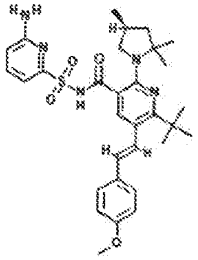
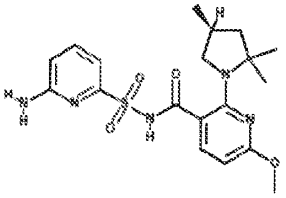

1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476

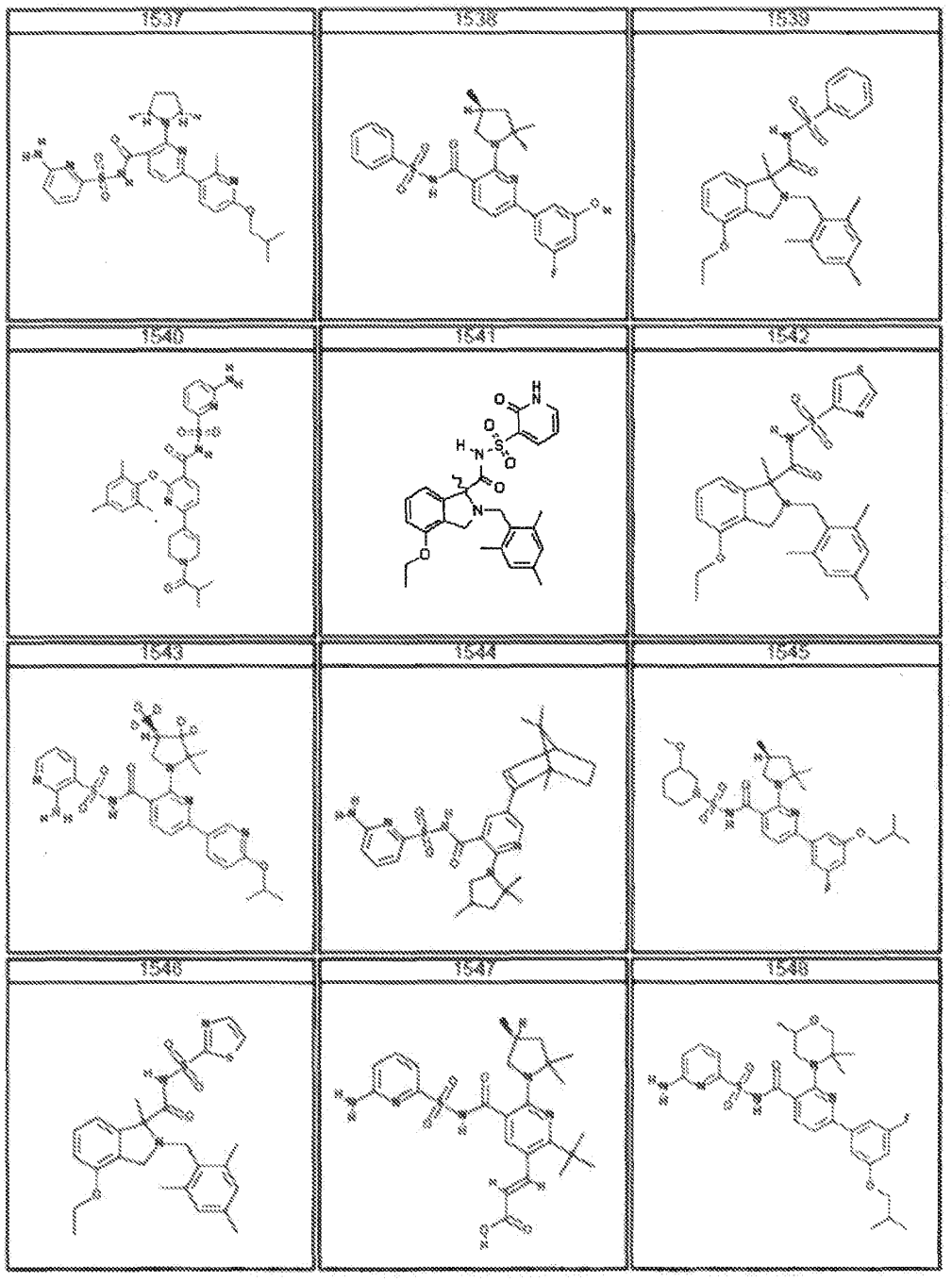

1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488

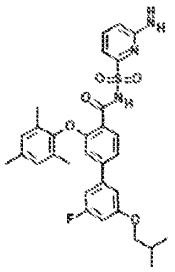
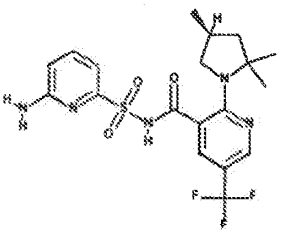
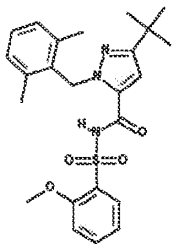
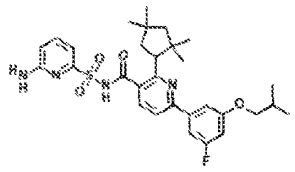
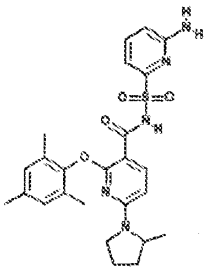
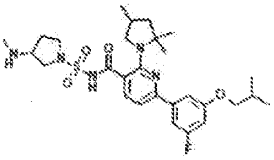
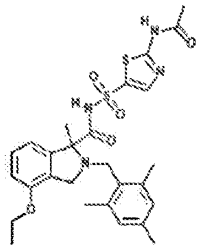
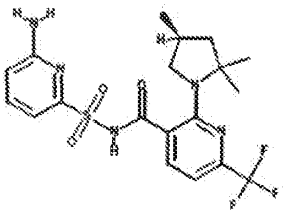
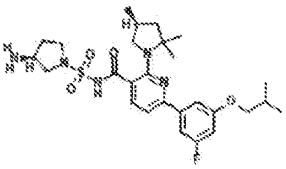
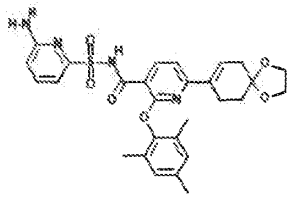
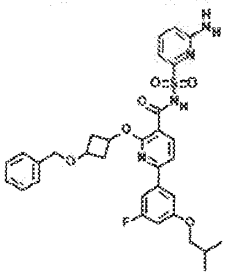
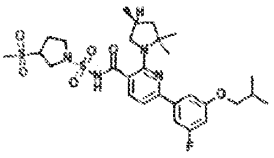

1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500

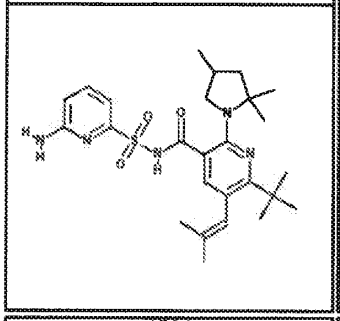
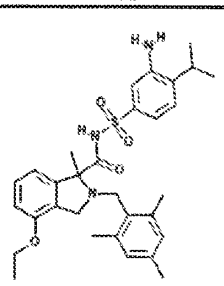
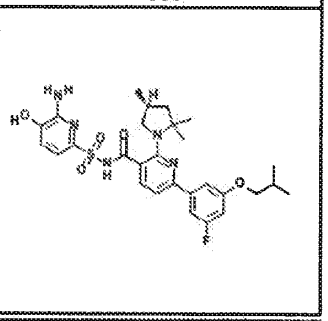
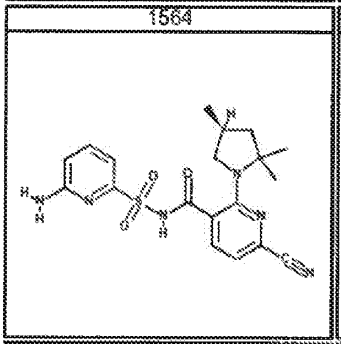
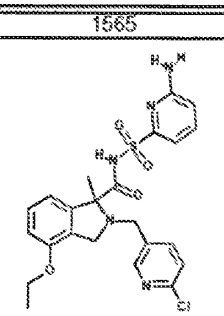
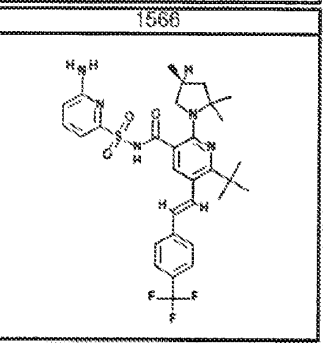
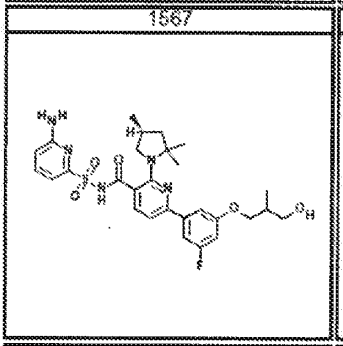
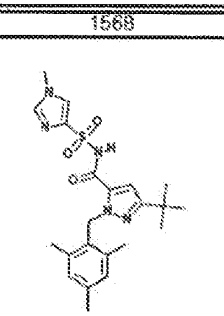
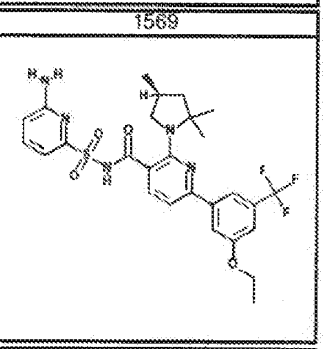
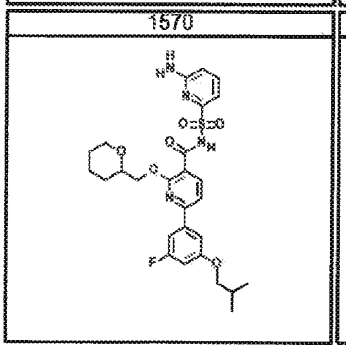
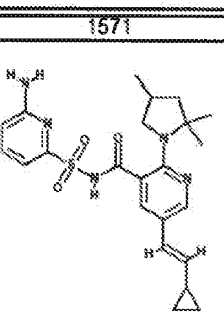
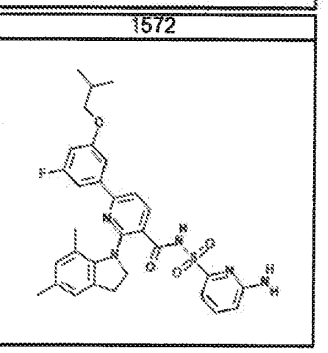

1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512

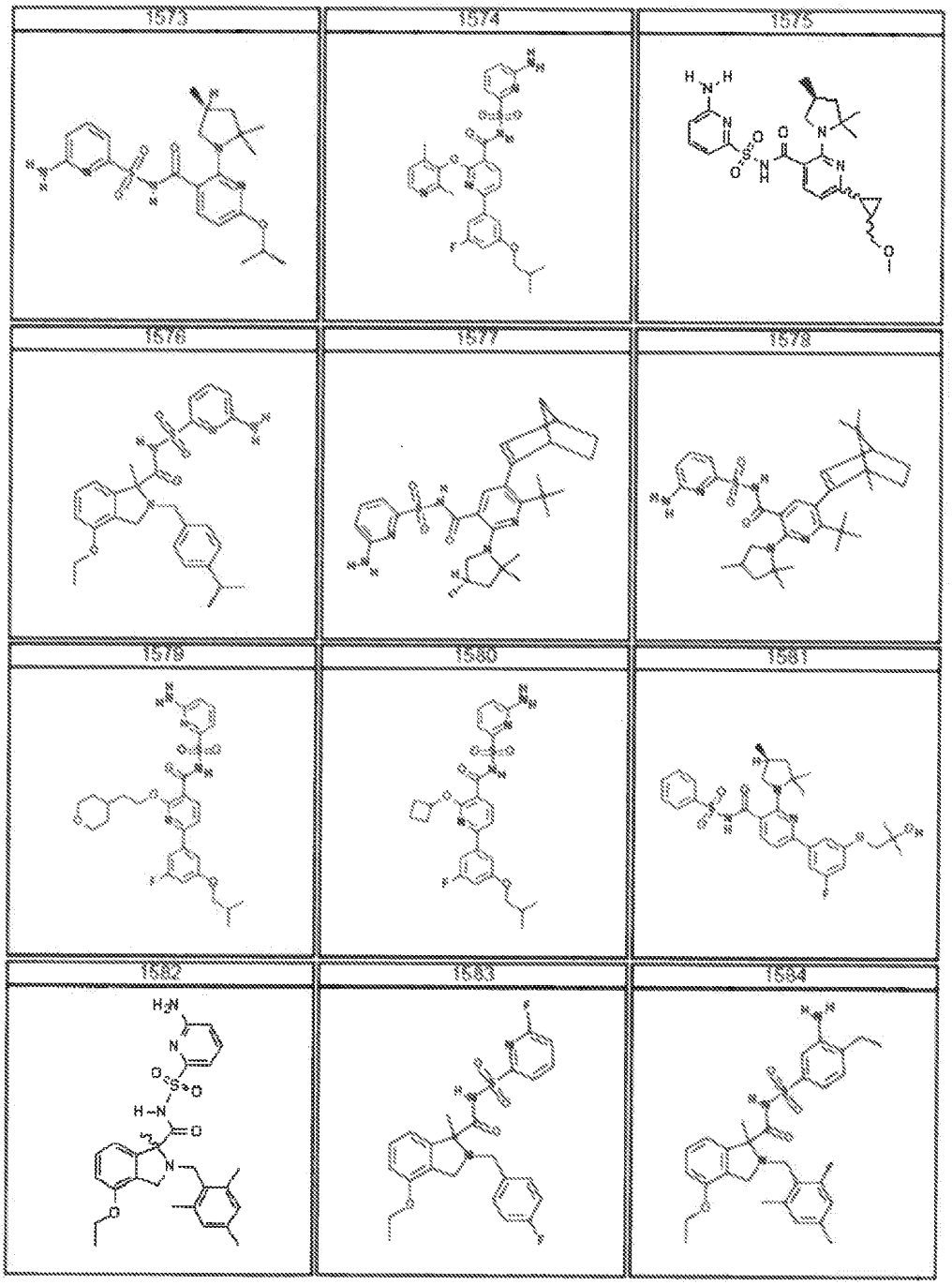
1513	1514	1515
		
1516	1517	1518
		
1519	1520	1521
		
1522	1523	1524
		

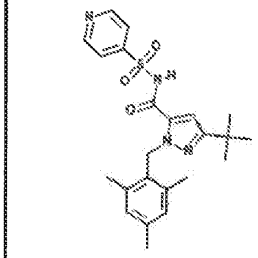
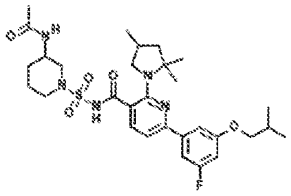
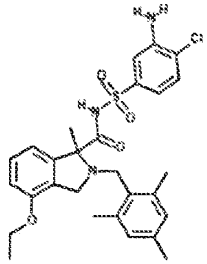
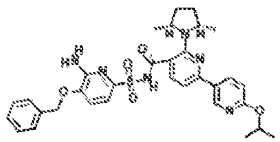
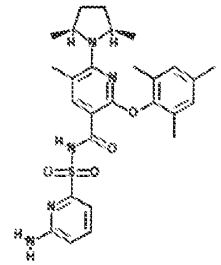
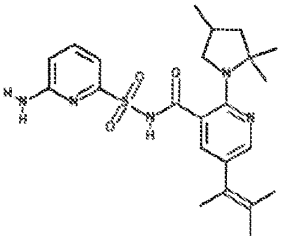
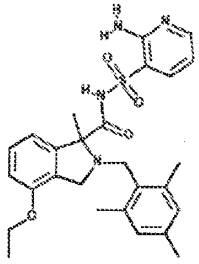
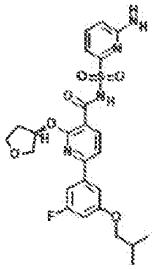
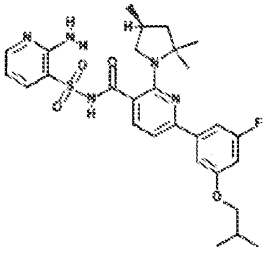
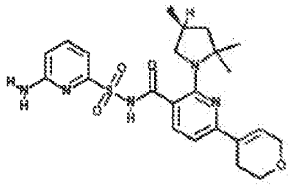
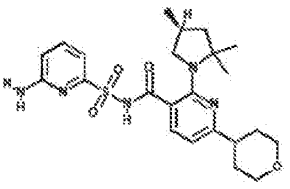
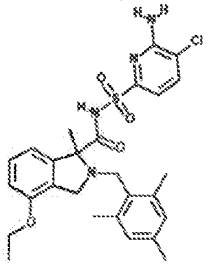
1525	1526	1527
		
1528	1529	1530
		
1531	1532	1533
		
1534	1535	1536
		

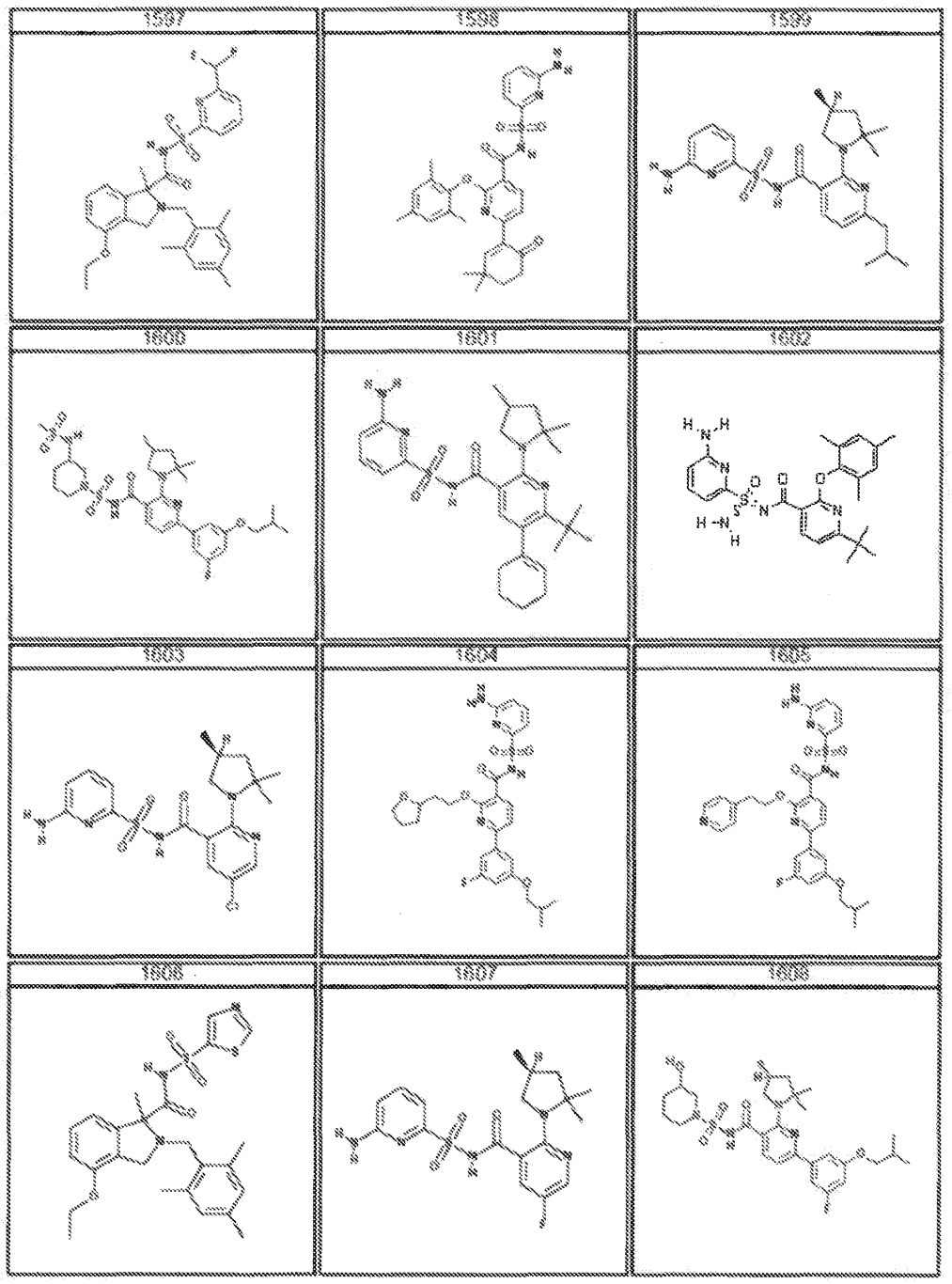

1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548

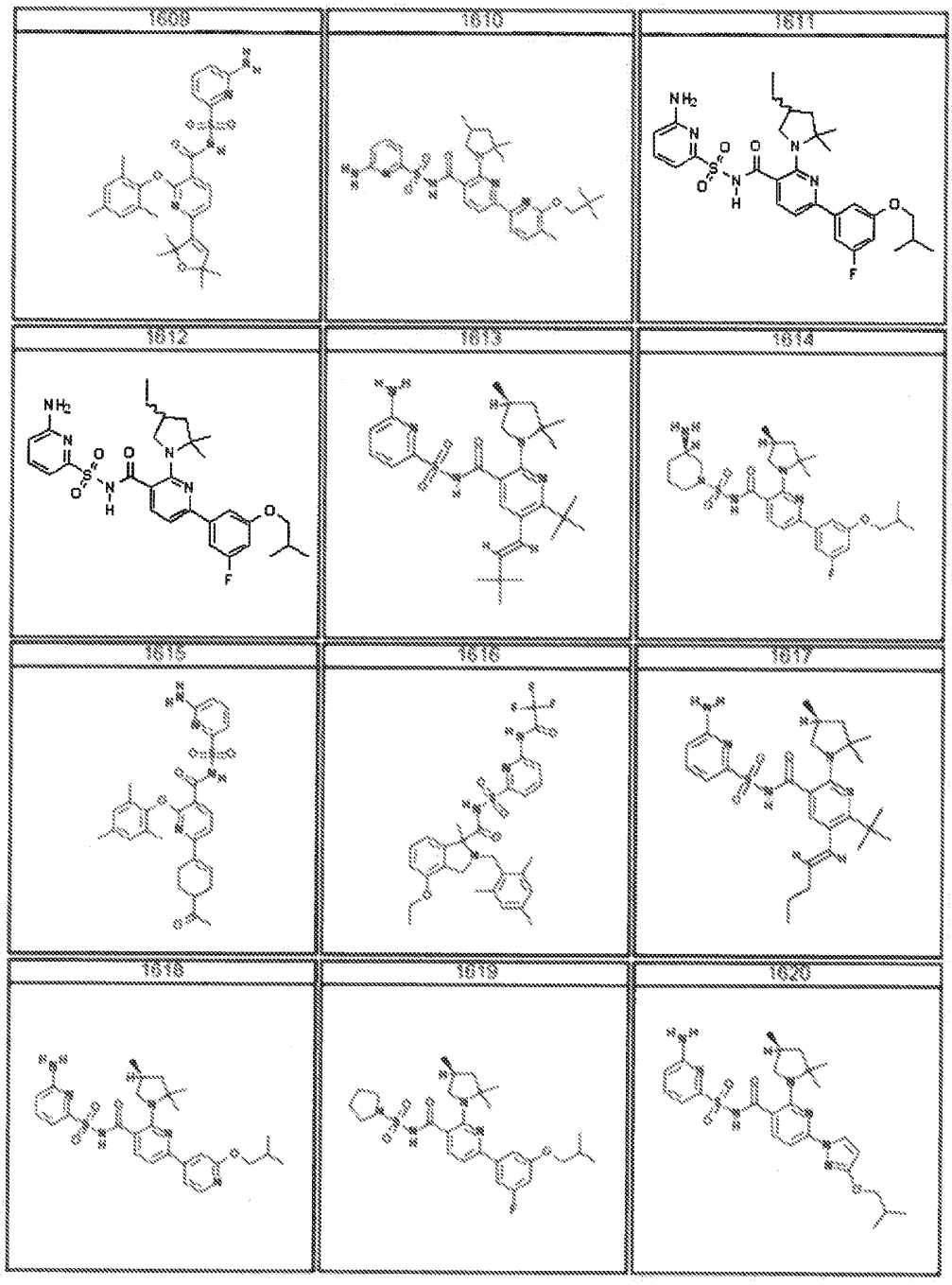
1549	1550	1551
		
1552	1553	1554
		
1555	1556	1557
		
1558	1559	1560
		

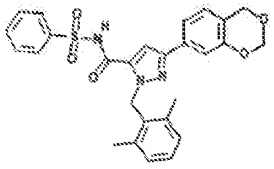
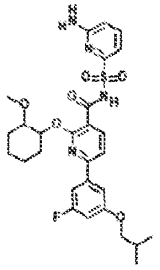
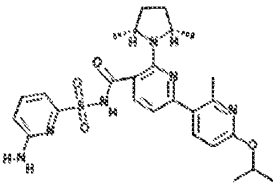
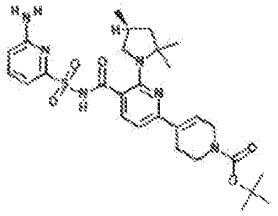
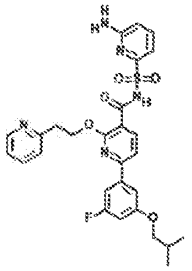
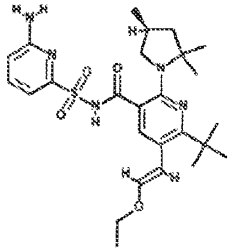
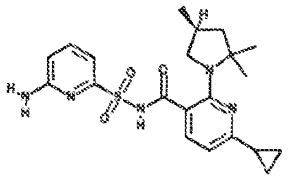
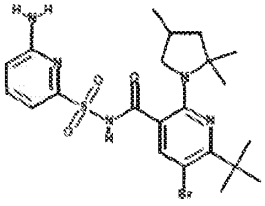
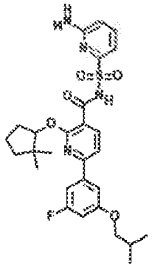
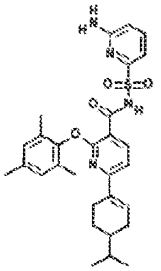
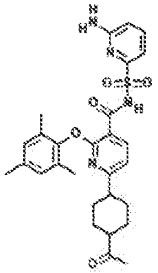
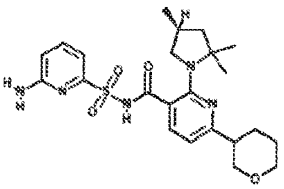
1561	1562	1563
		
1564	1565	1566
		
1567	1568	1569
		
1570	1571	1572
		

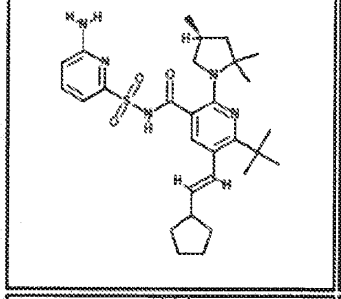
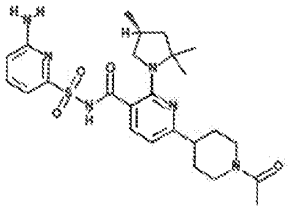
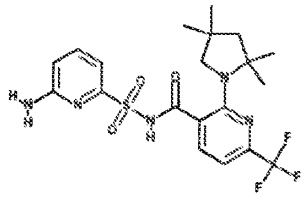
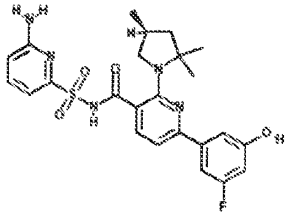
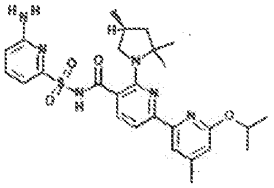
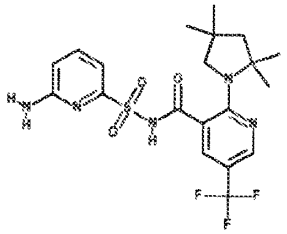
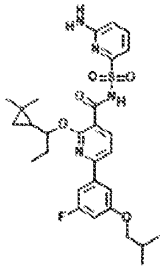
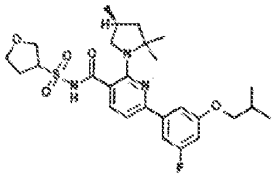
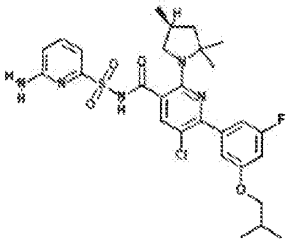
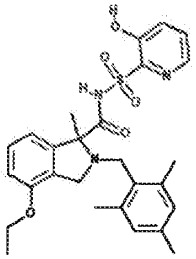
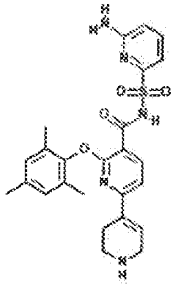
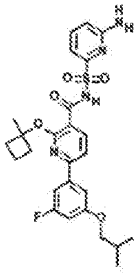

1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584

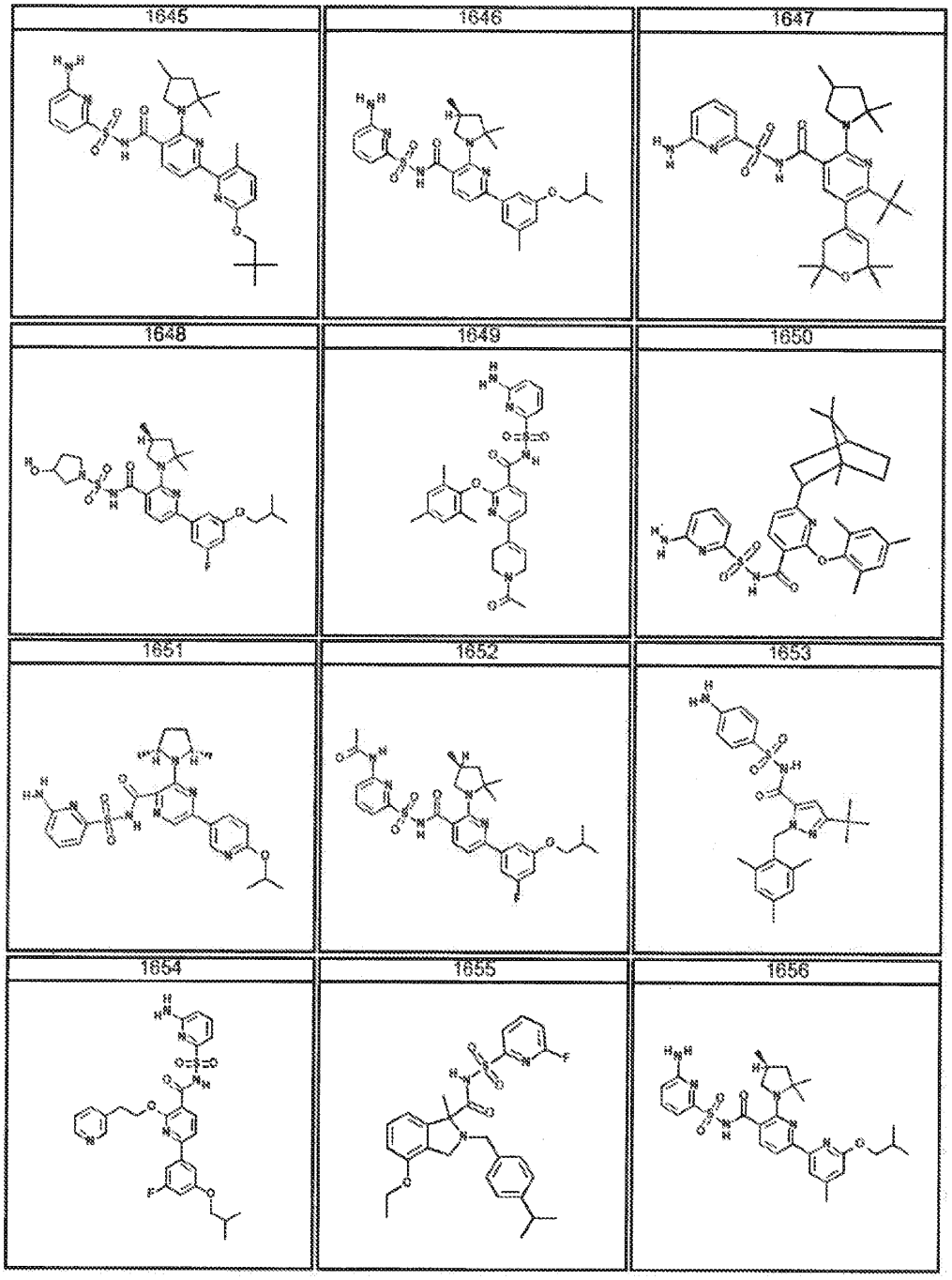
1585	1586	1587
		
1588	1589	1590
		
1591	1592	1593
		
1594	1595	1596
		

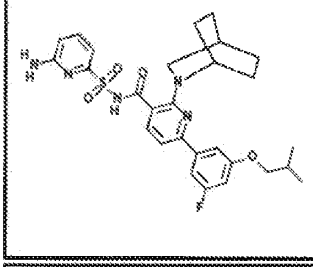
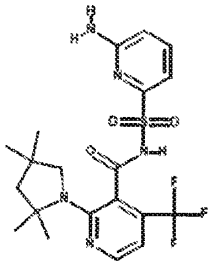
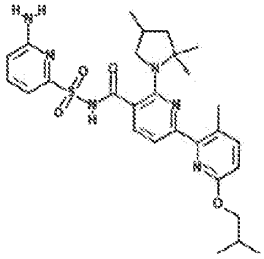
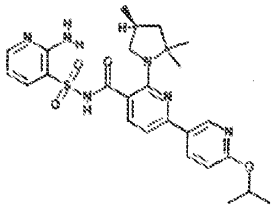
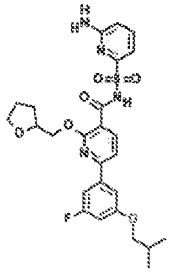
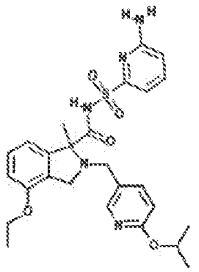
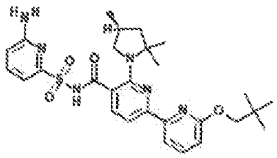
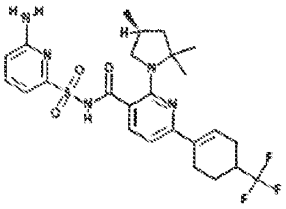
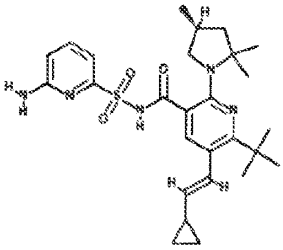
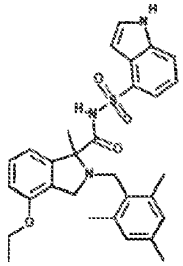
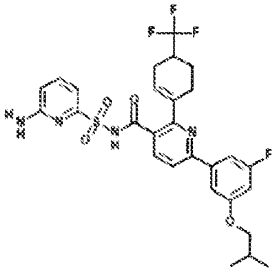
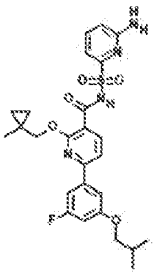

1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608

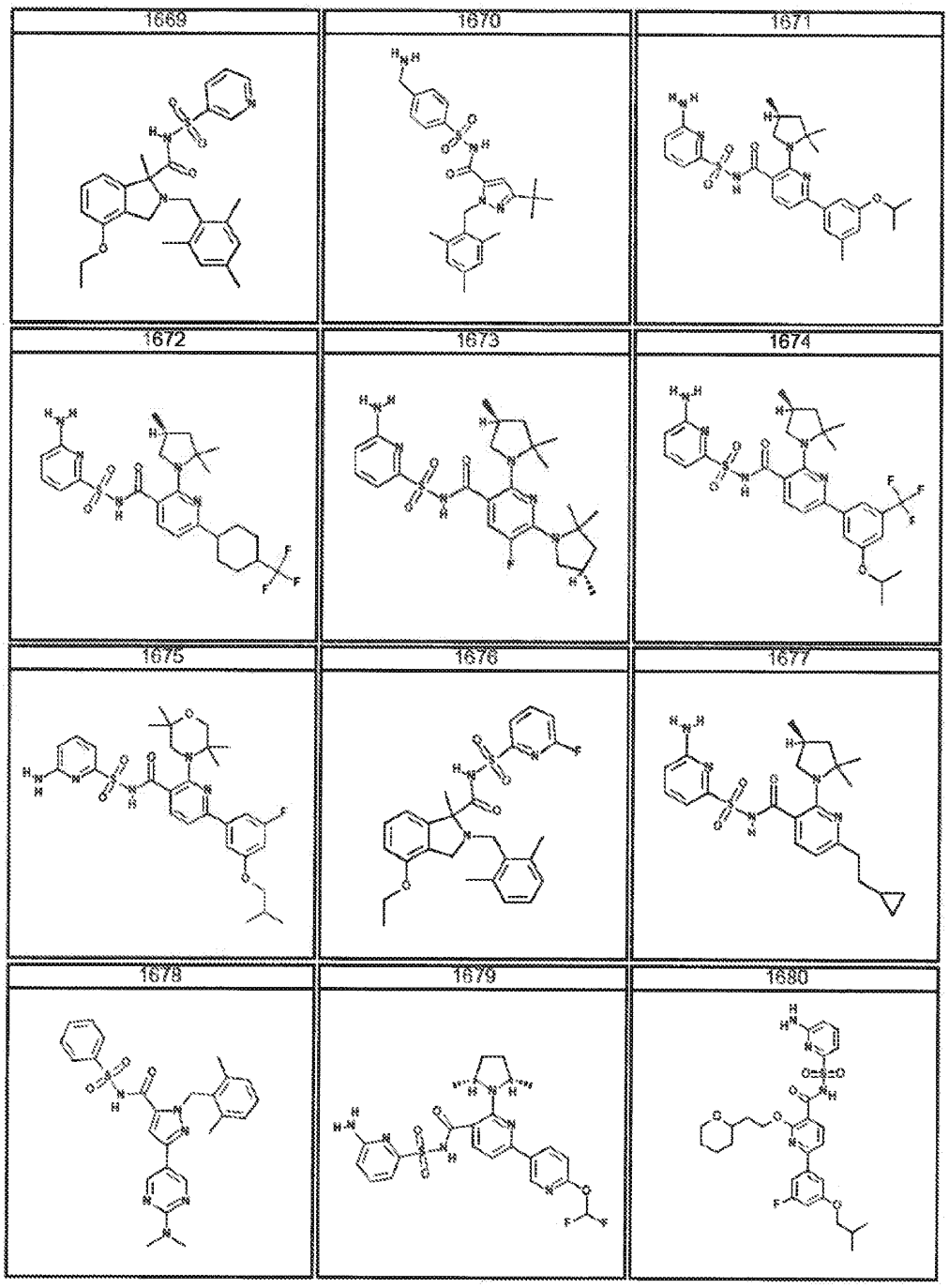

1608
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620

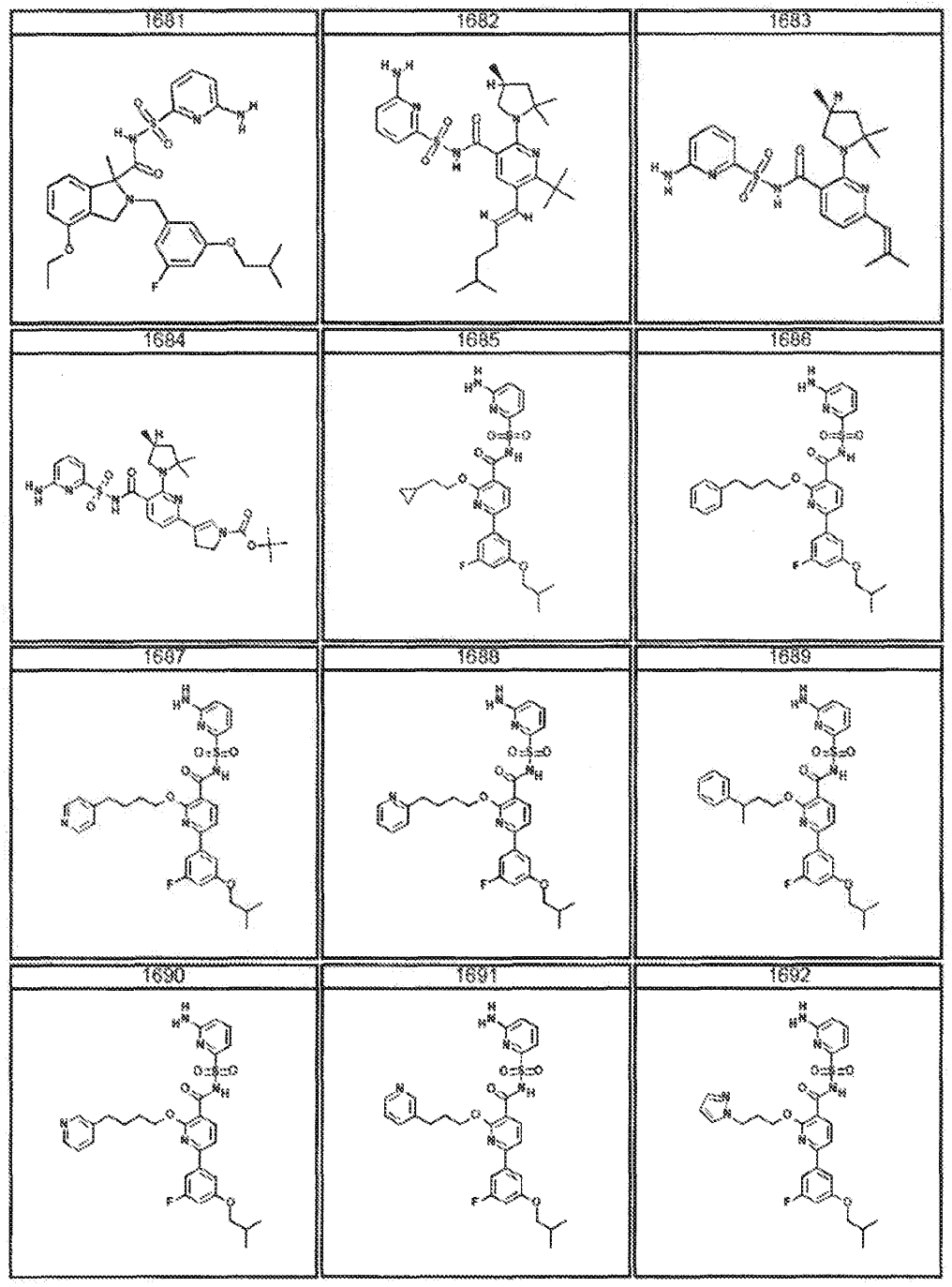
1621	1622	1623
		
1624	1625	1626
		
1627	1628	1629
		
1630	1631	1632
		

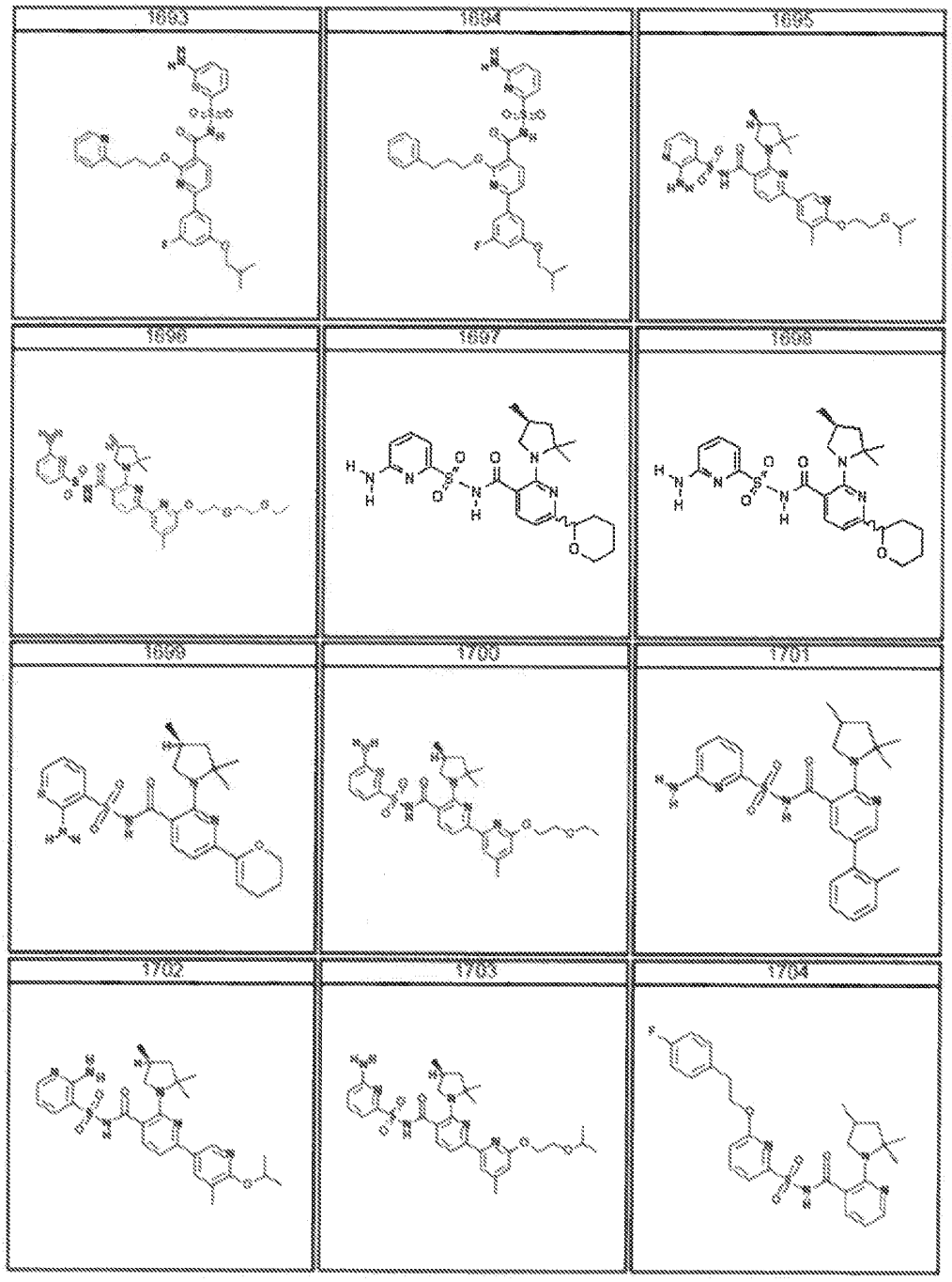
1633	1634	1635
		
1636	1637	1638
		
1639	1640	1641
		
1642	1643	1644
		

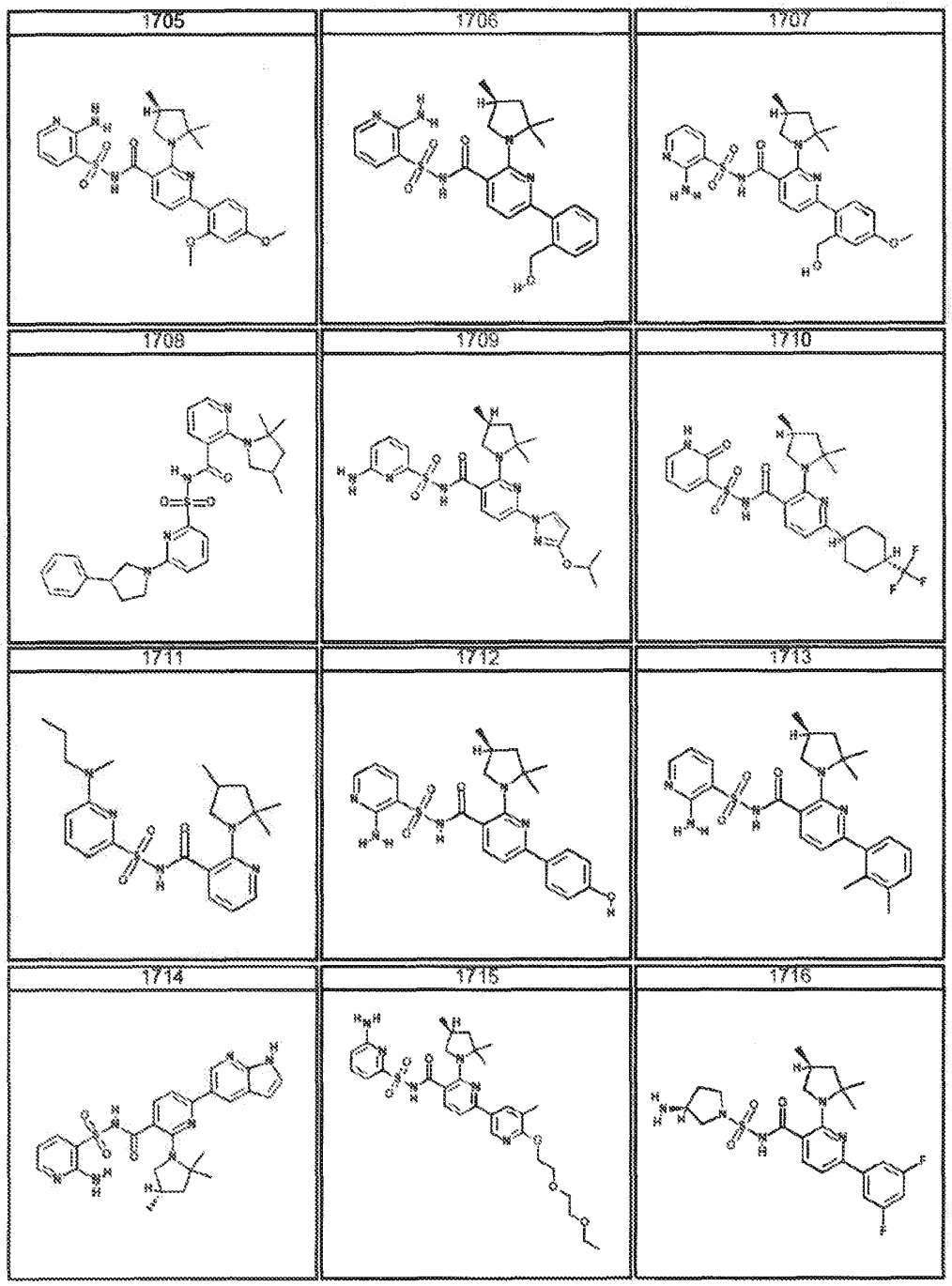

1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656

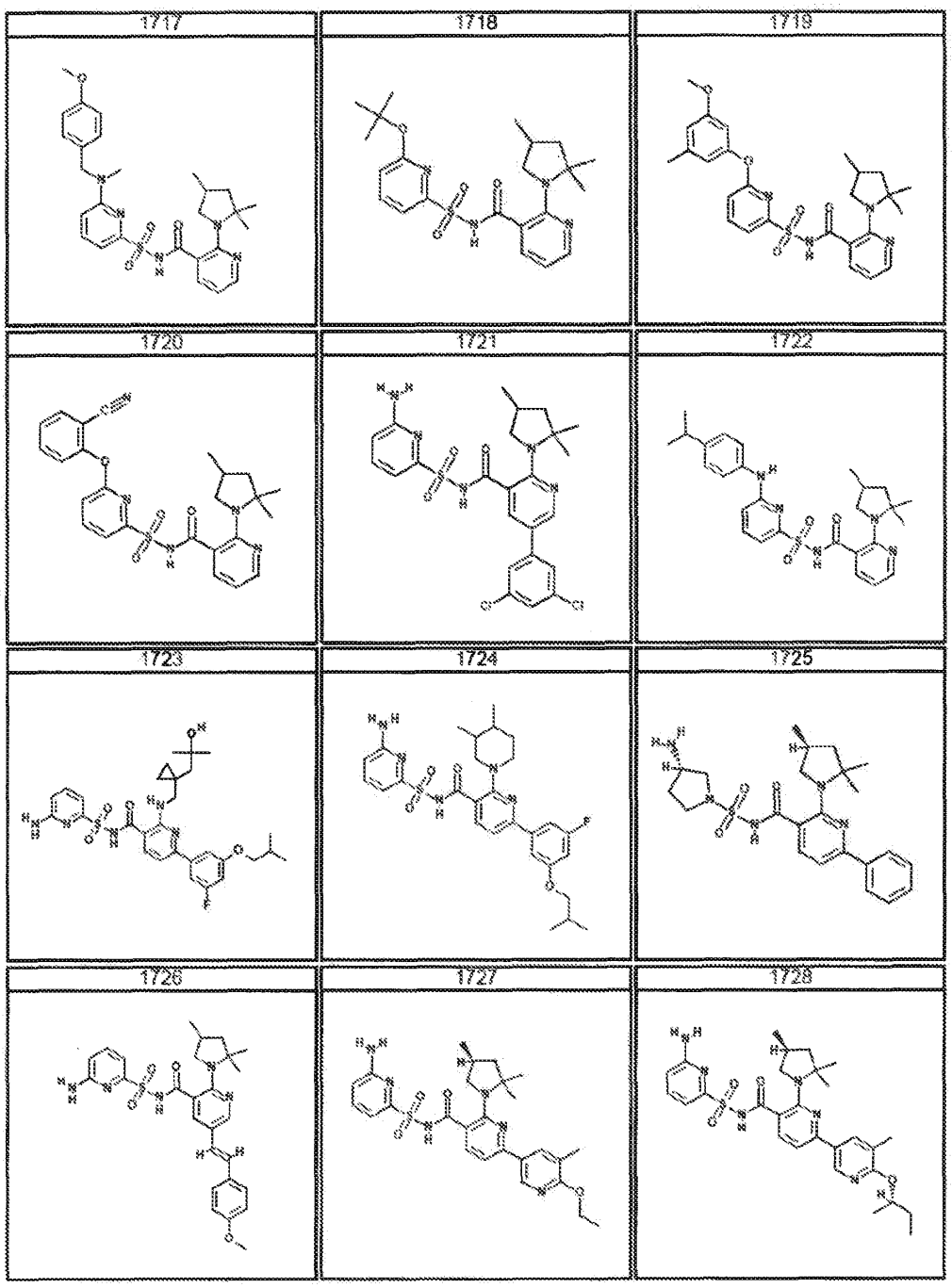
1657	1658	1659
		
1660	1661	1662
		
1663	1664	1665
		
1666	1667	1668
		

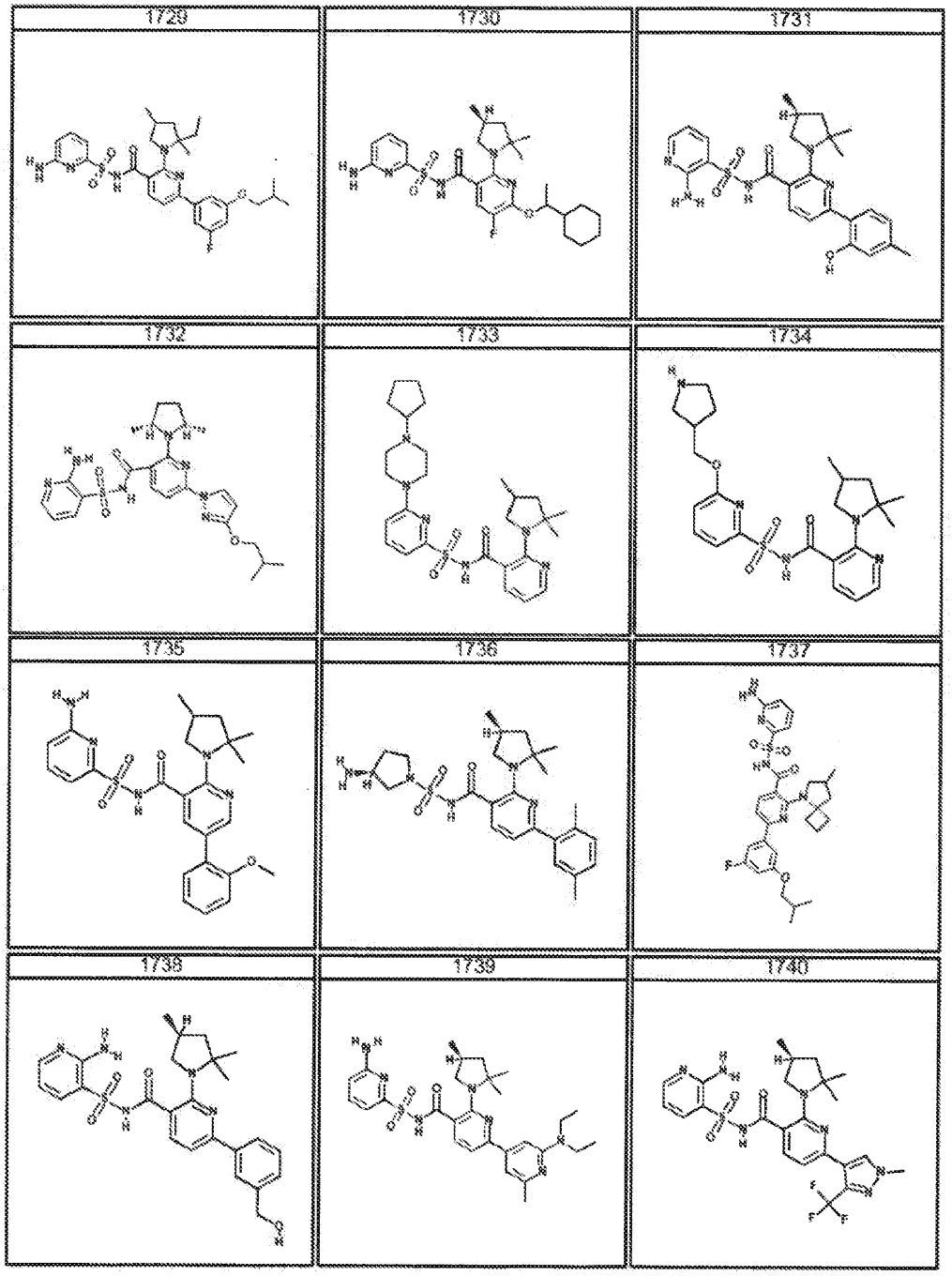

1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680

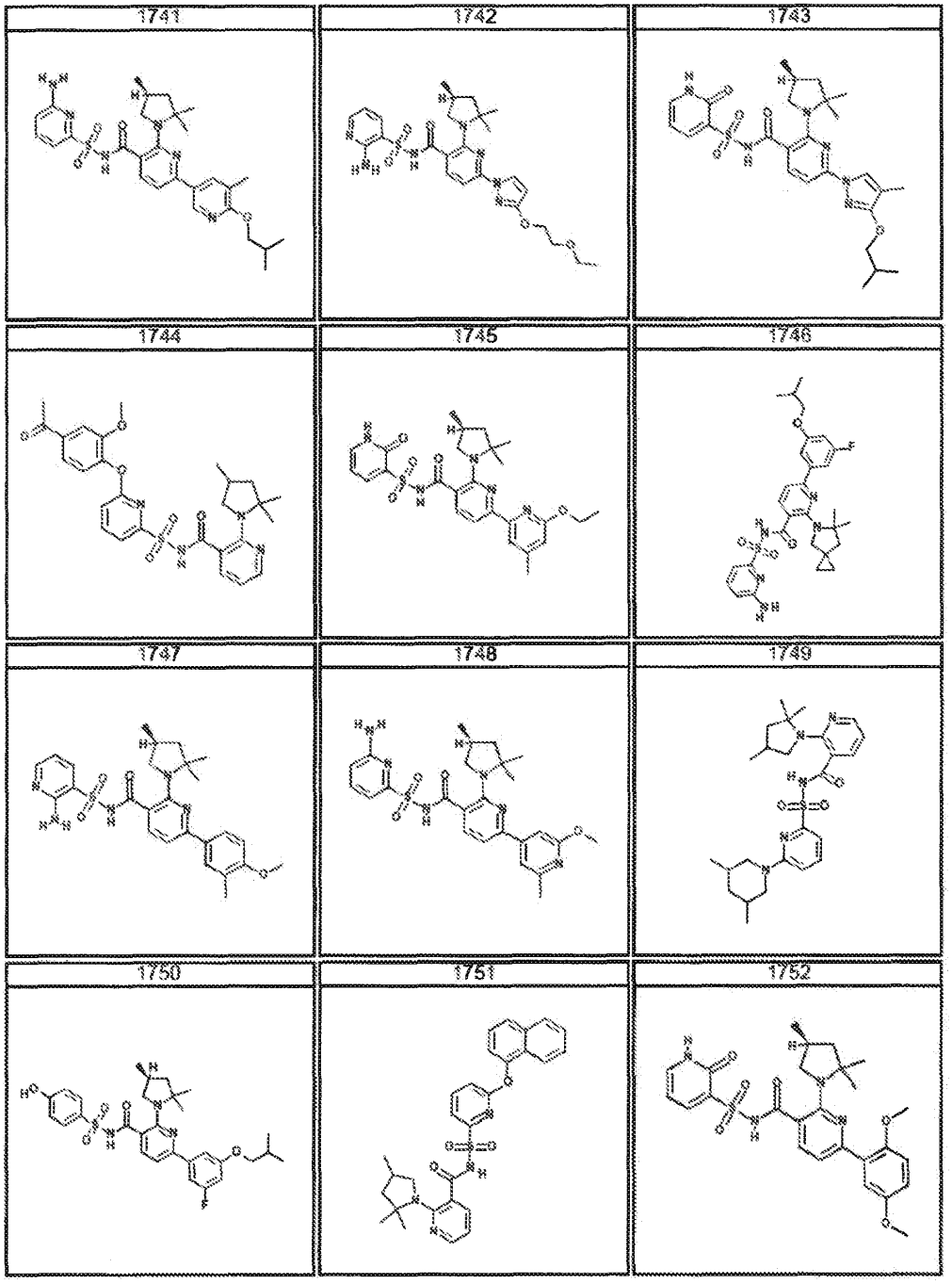

1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692

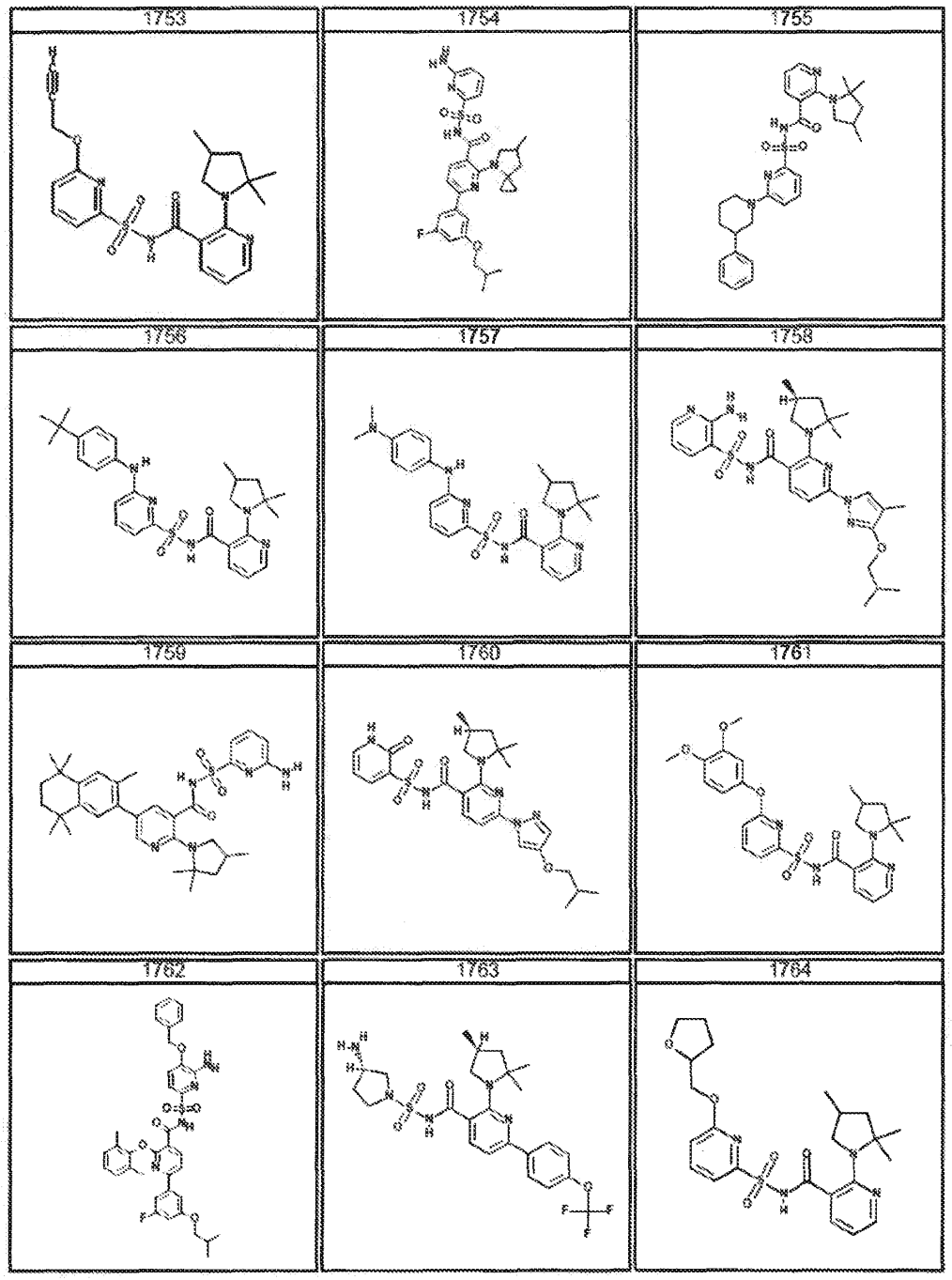

1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704

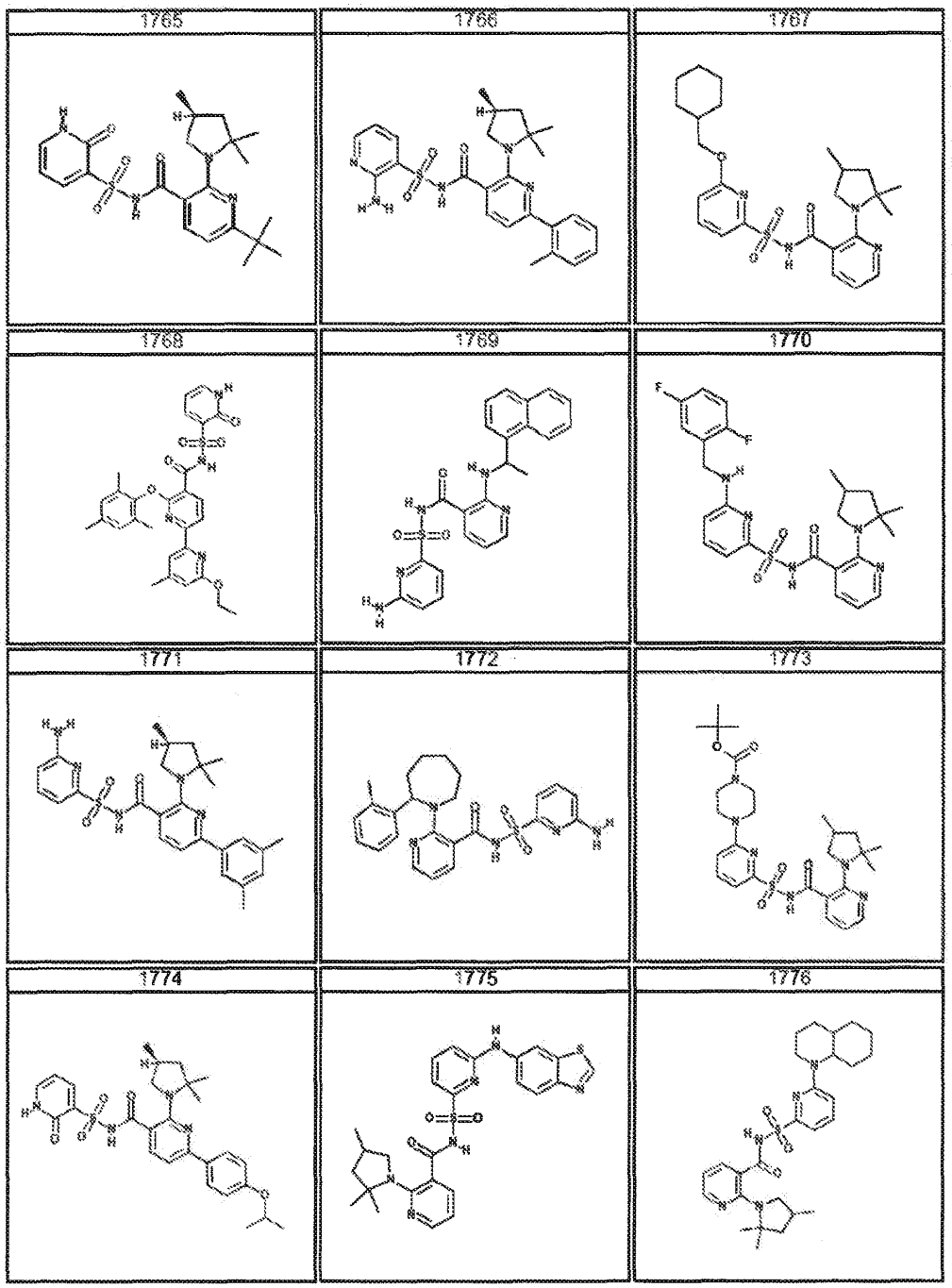

1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716

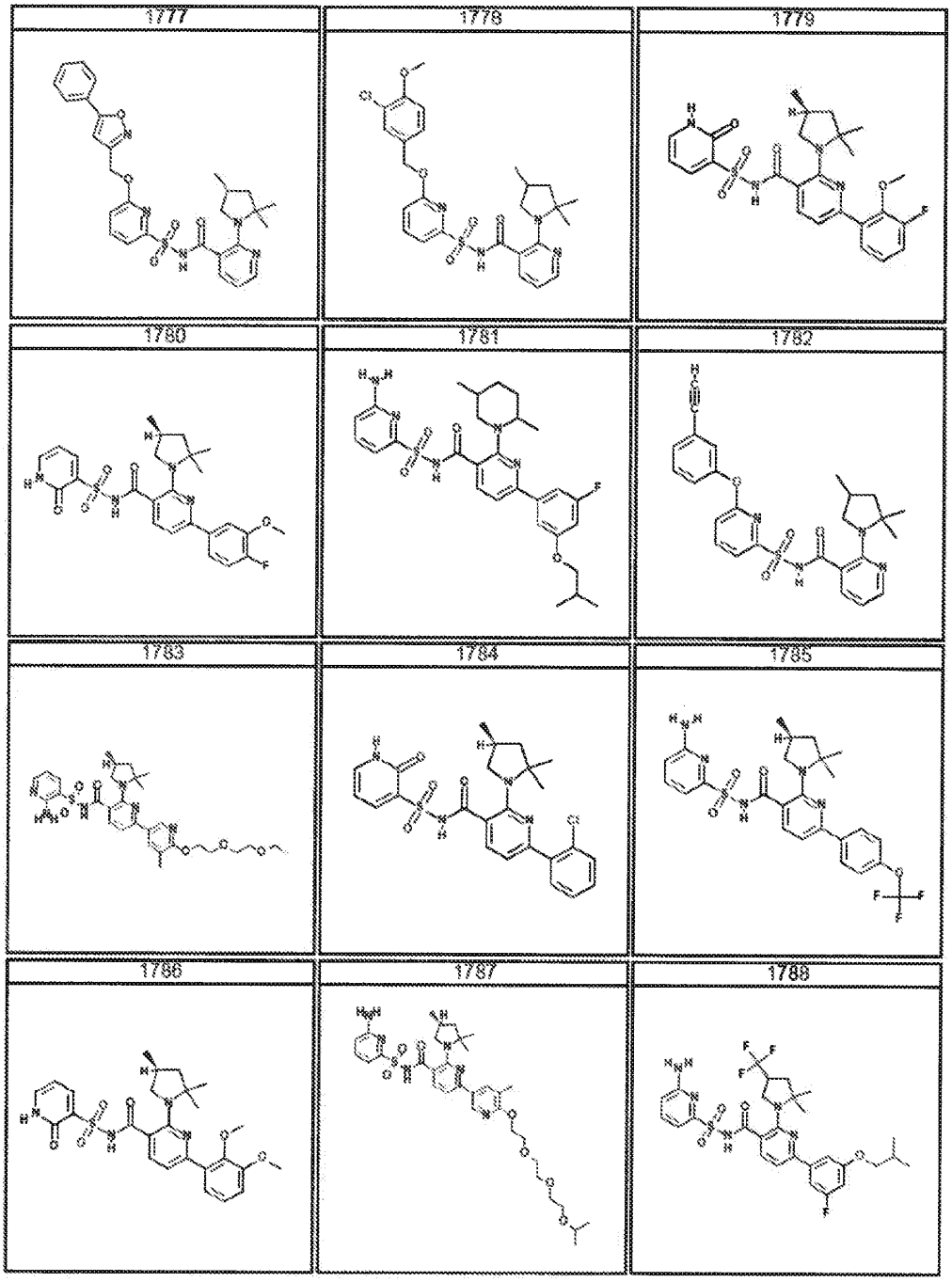

1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728

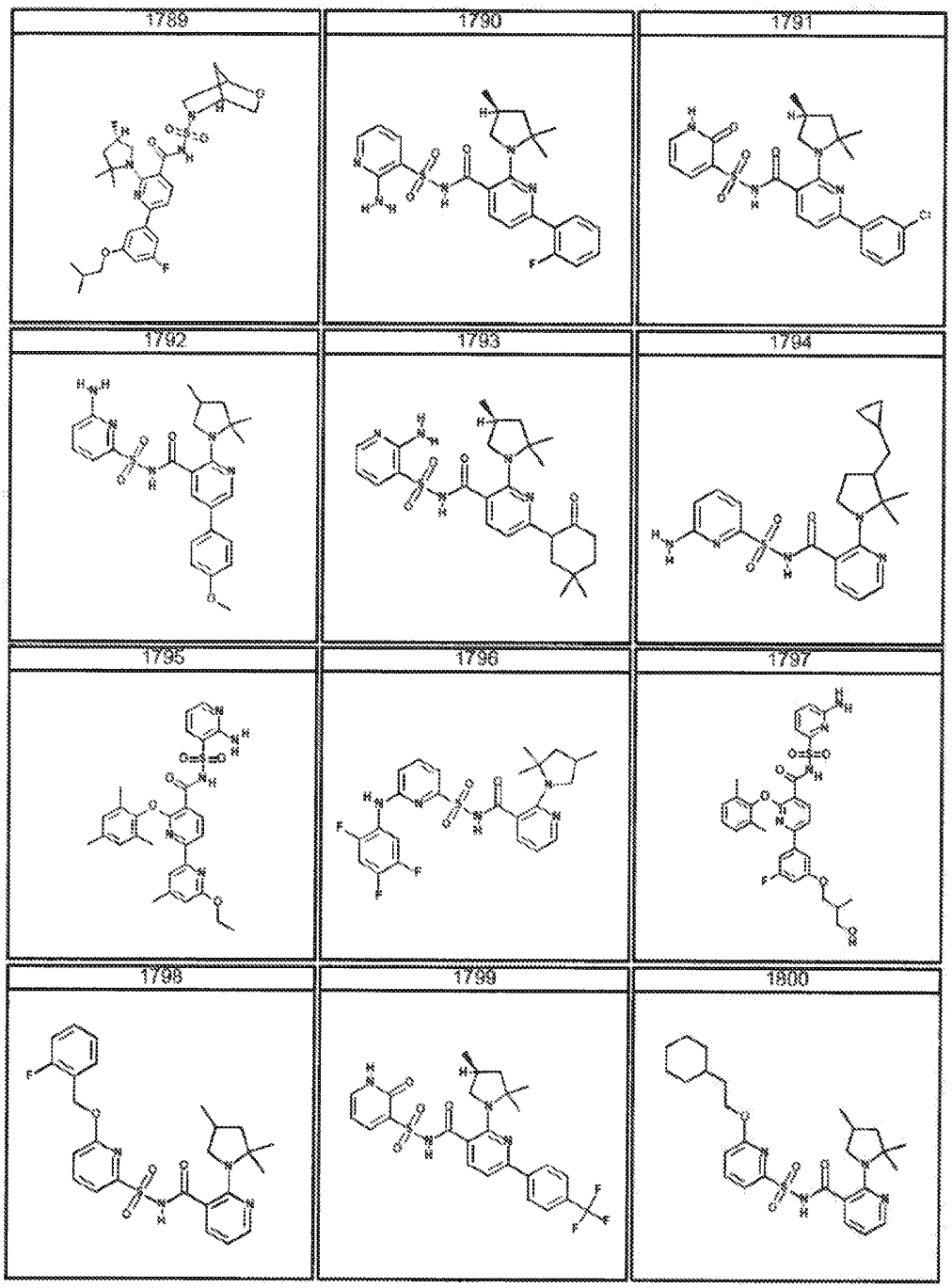

1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740

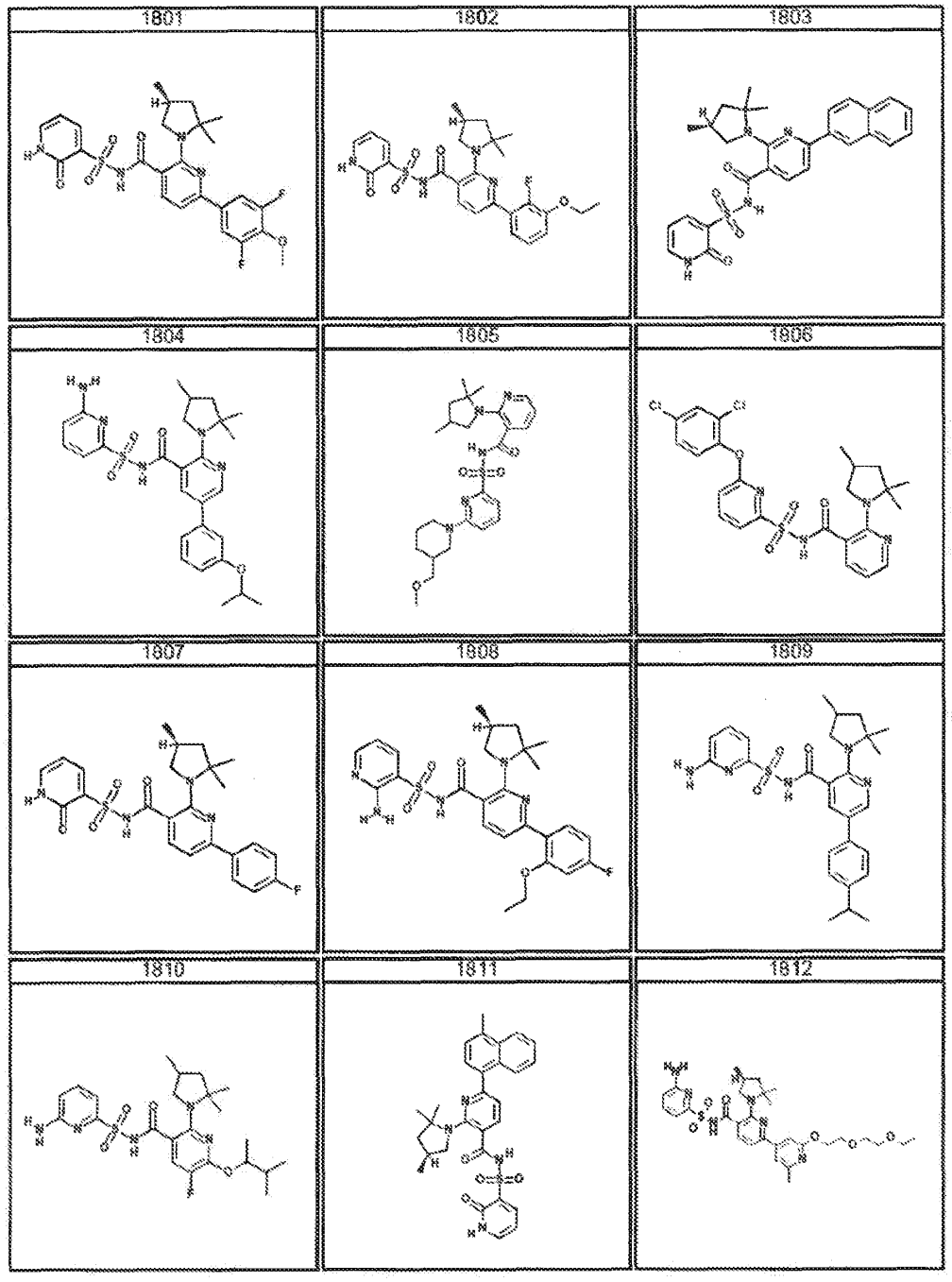

1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752

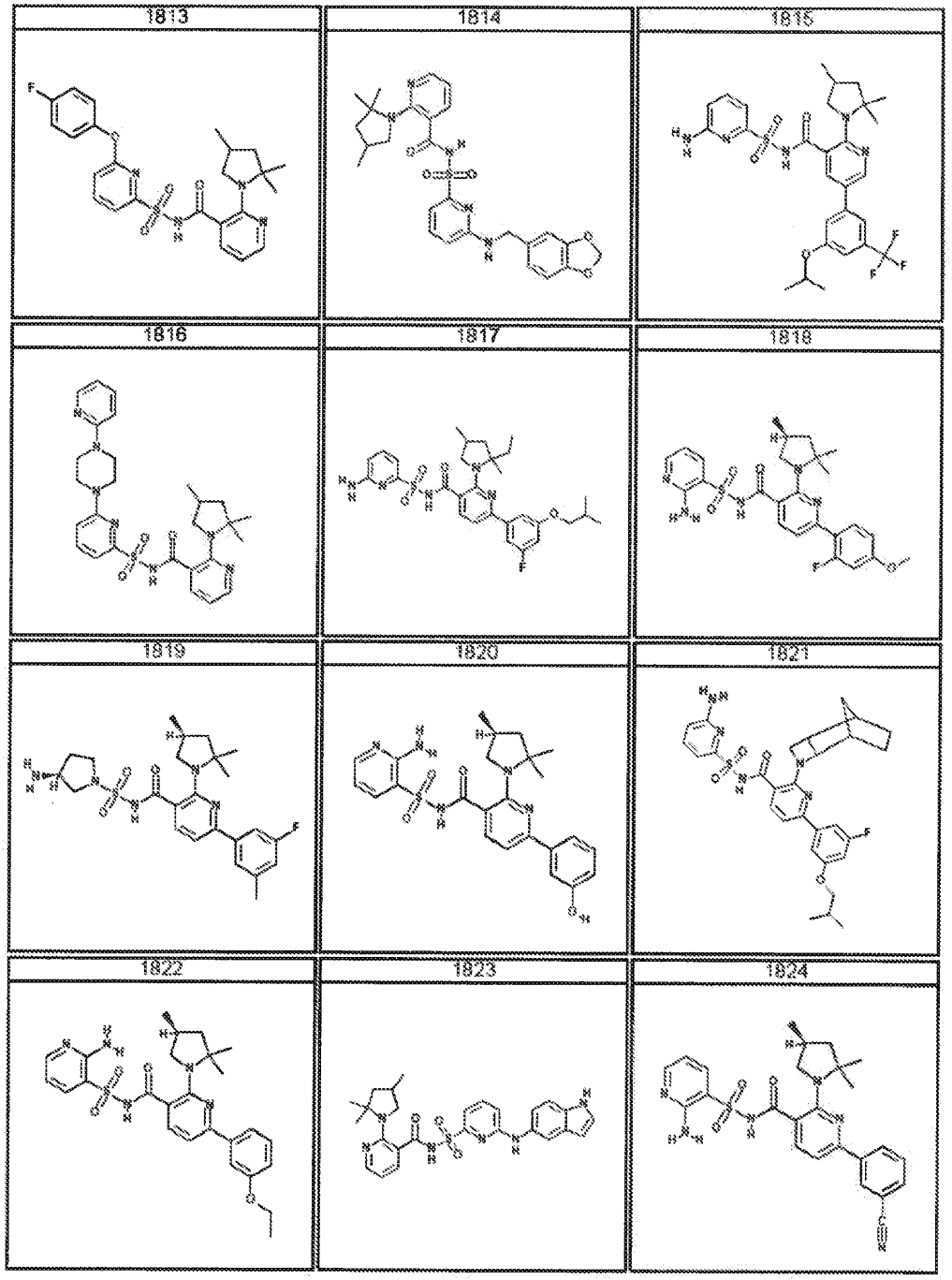

1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764

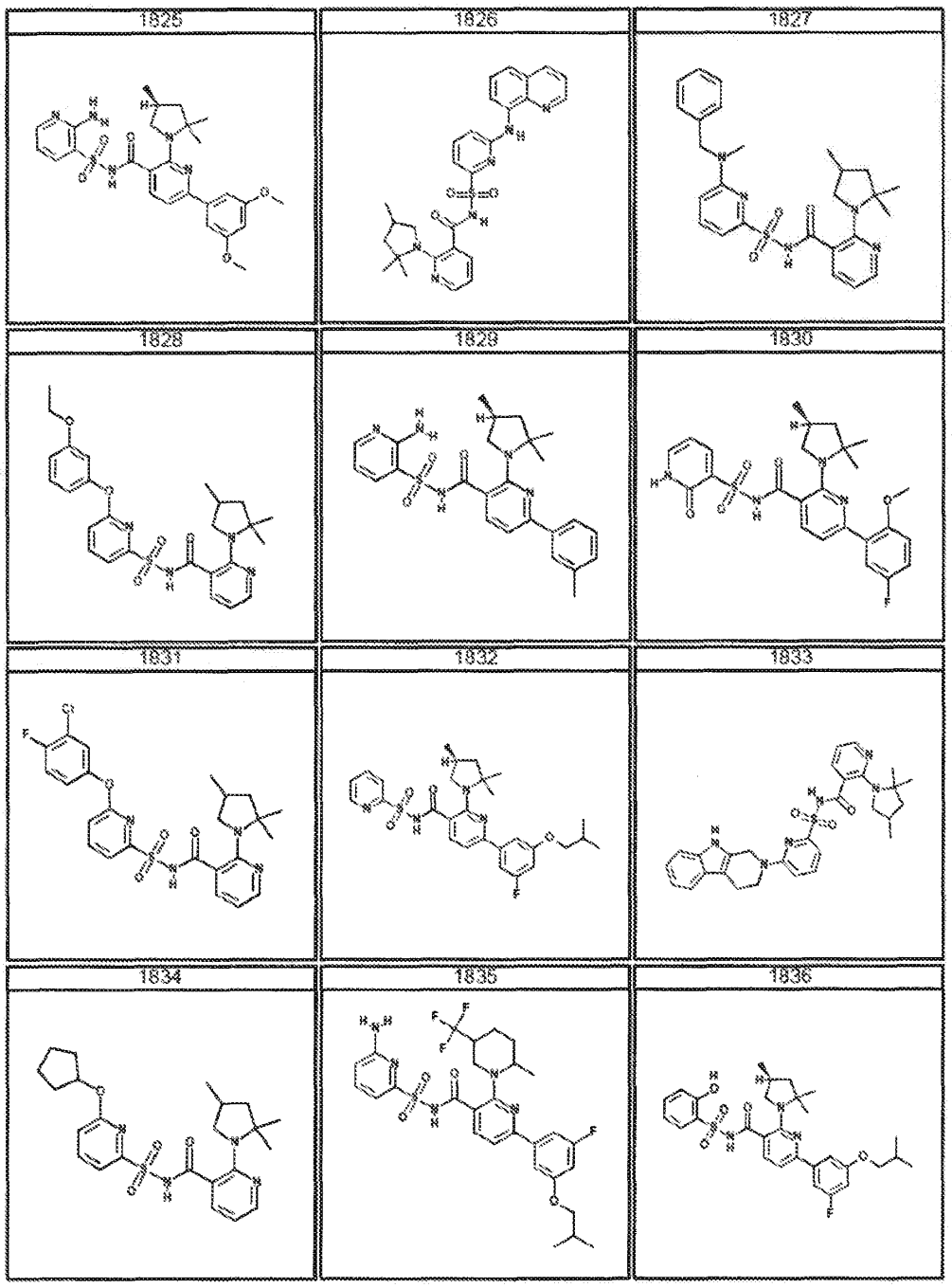

1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776

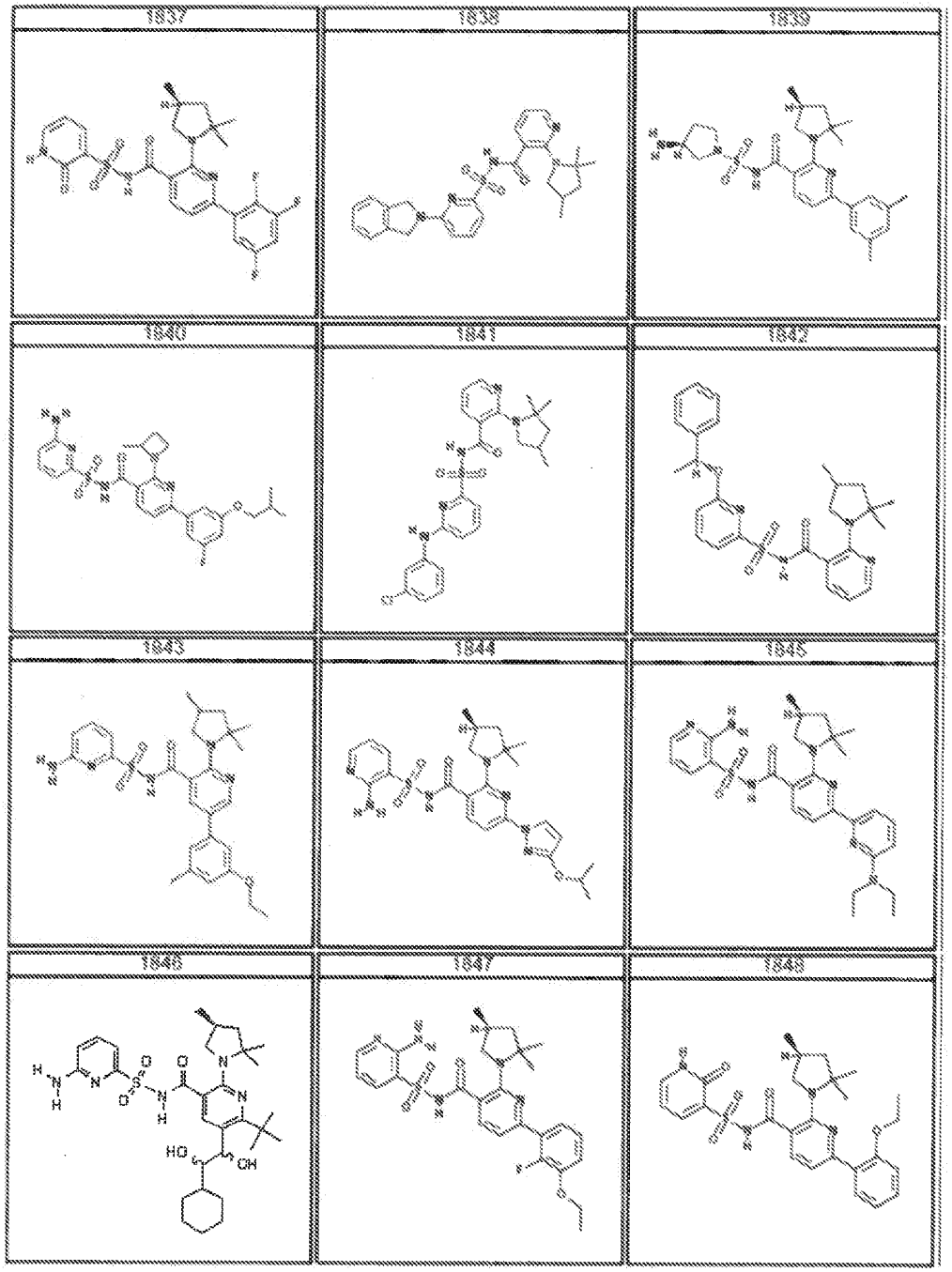

1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788

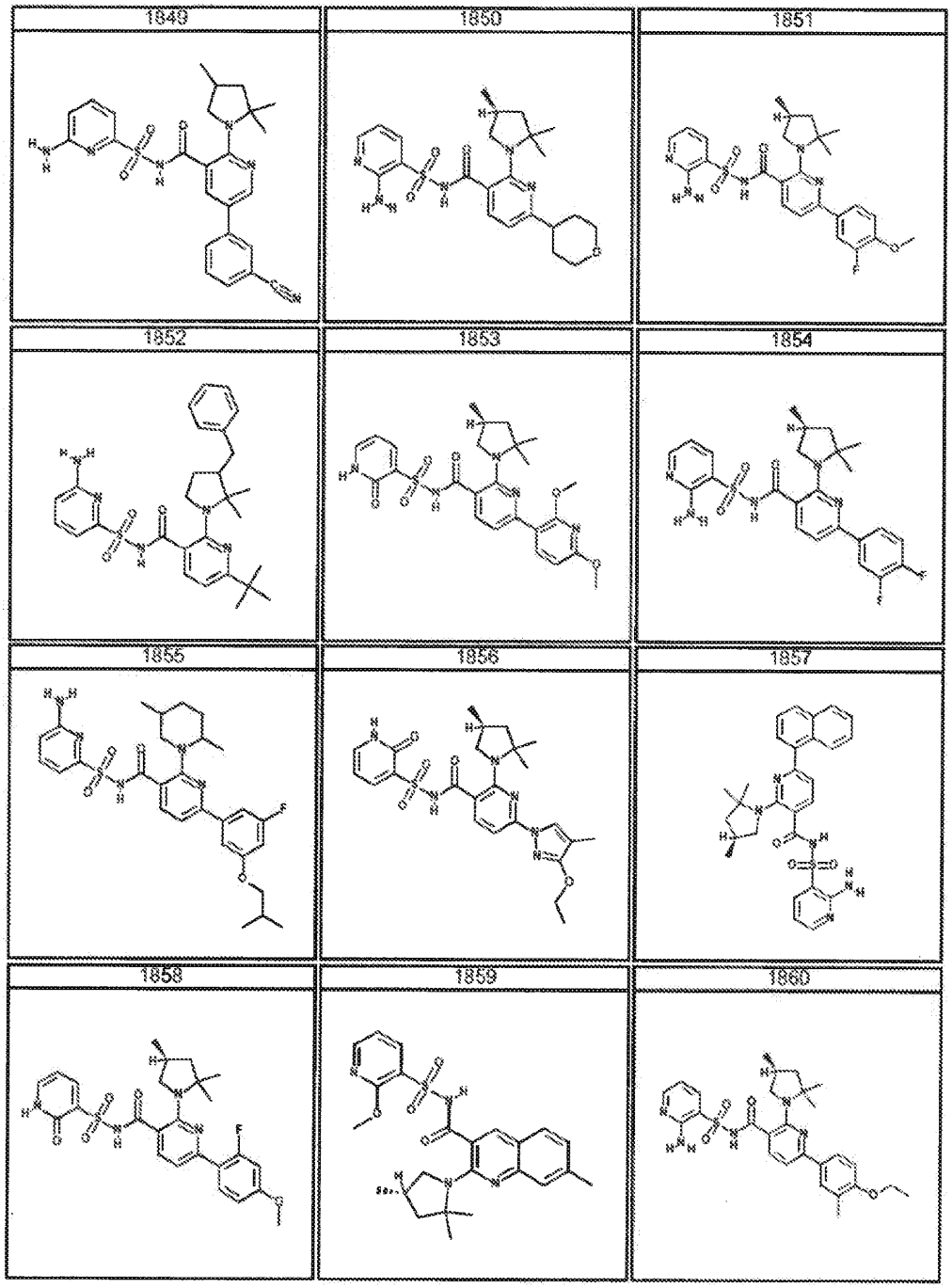

1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800

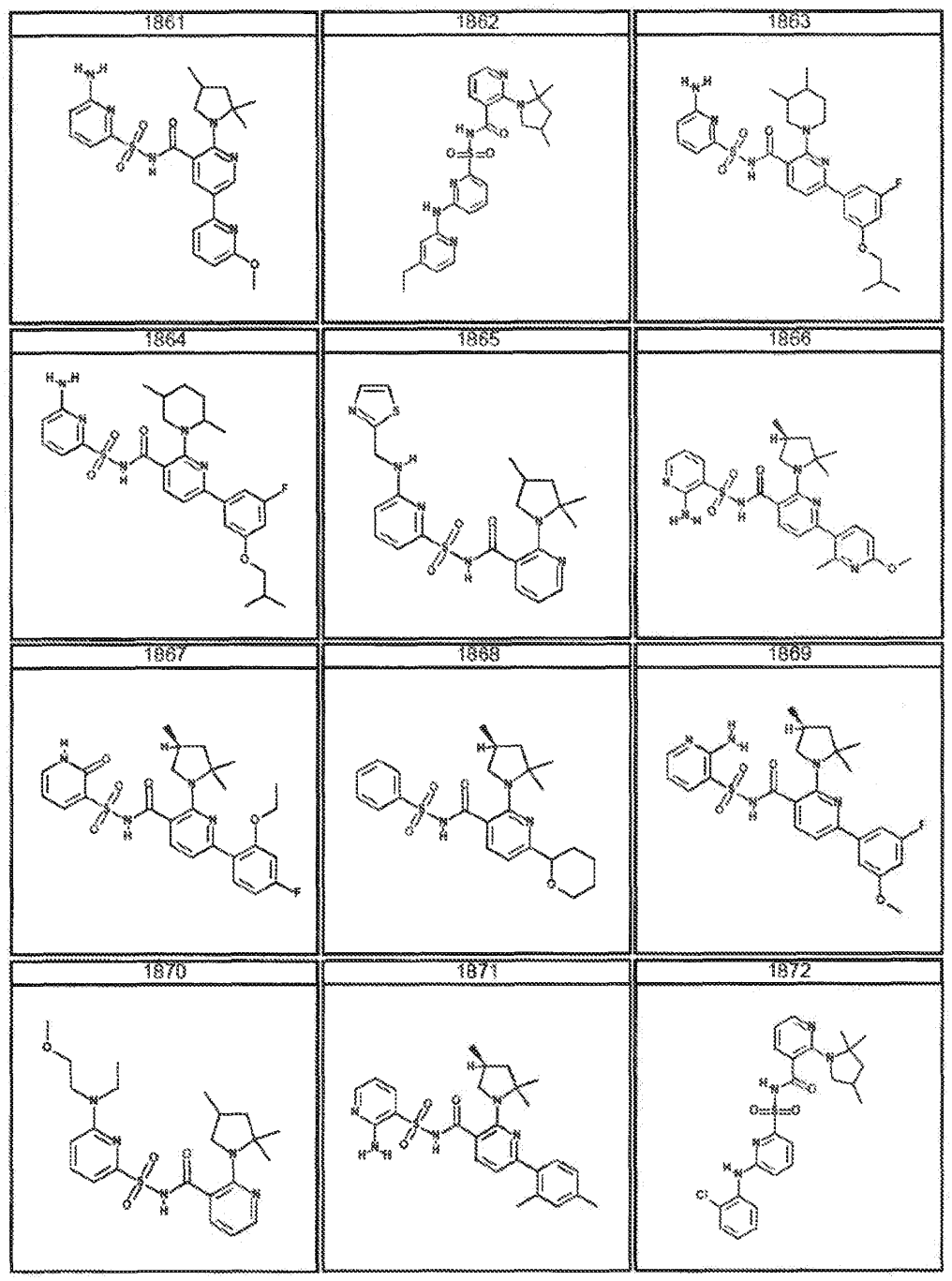

1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812

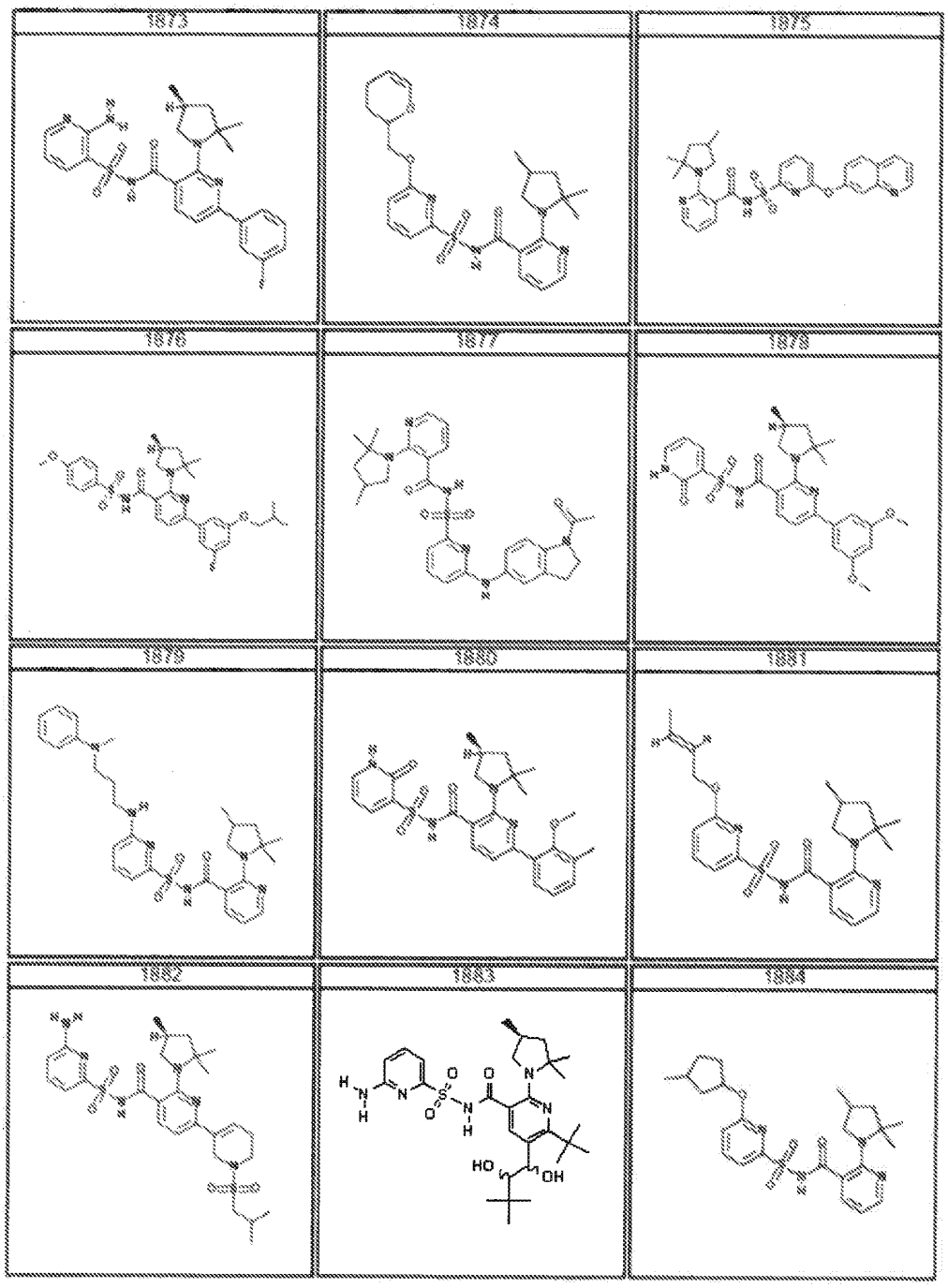

1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824

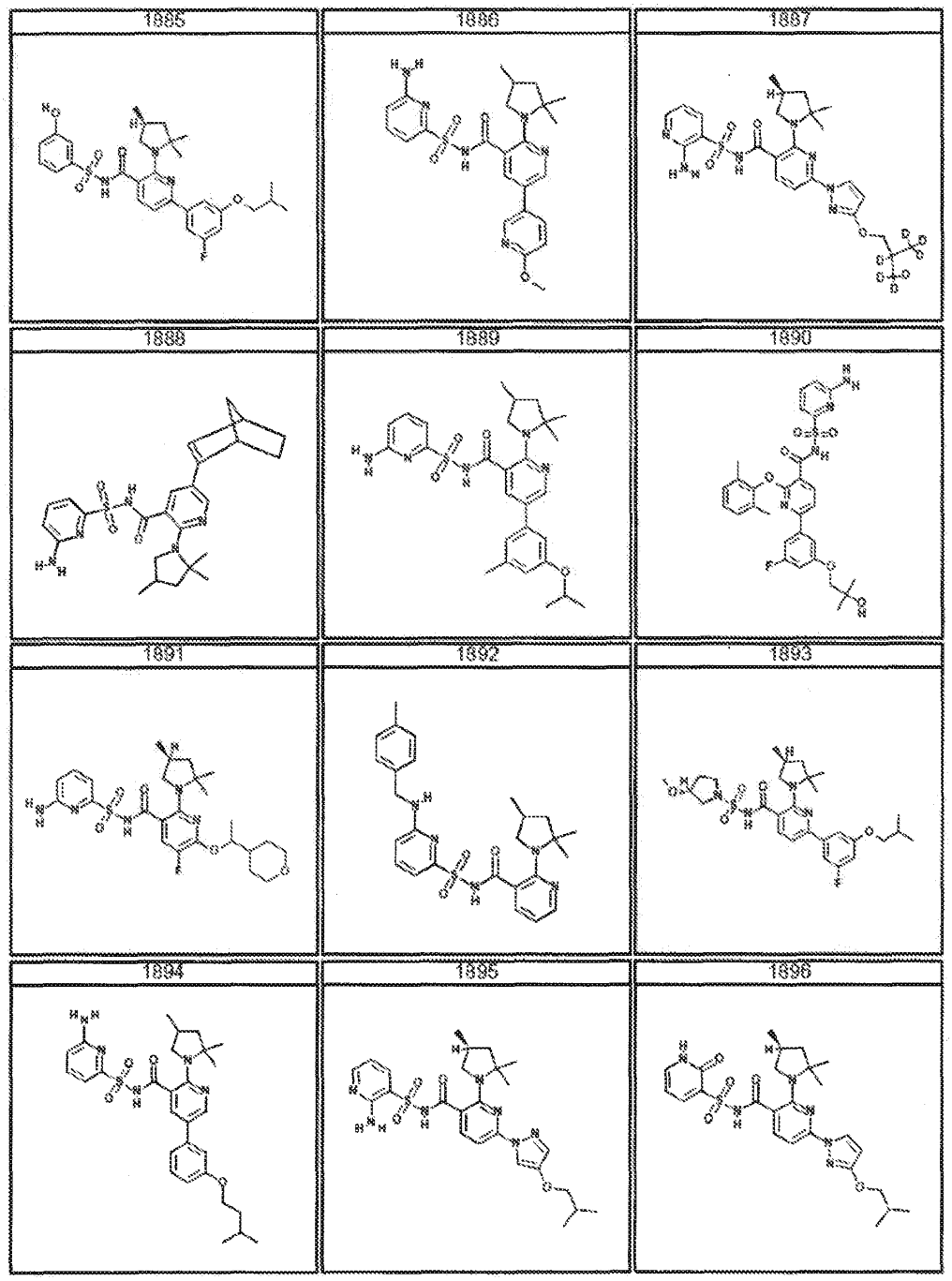

1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836

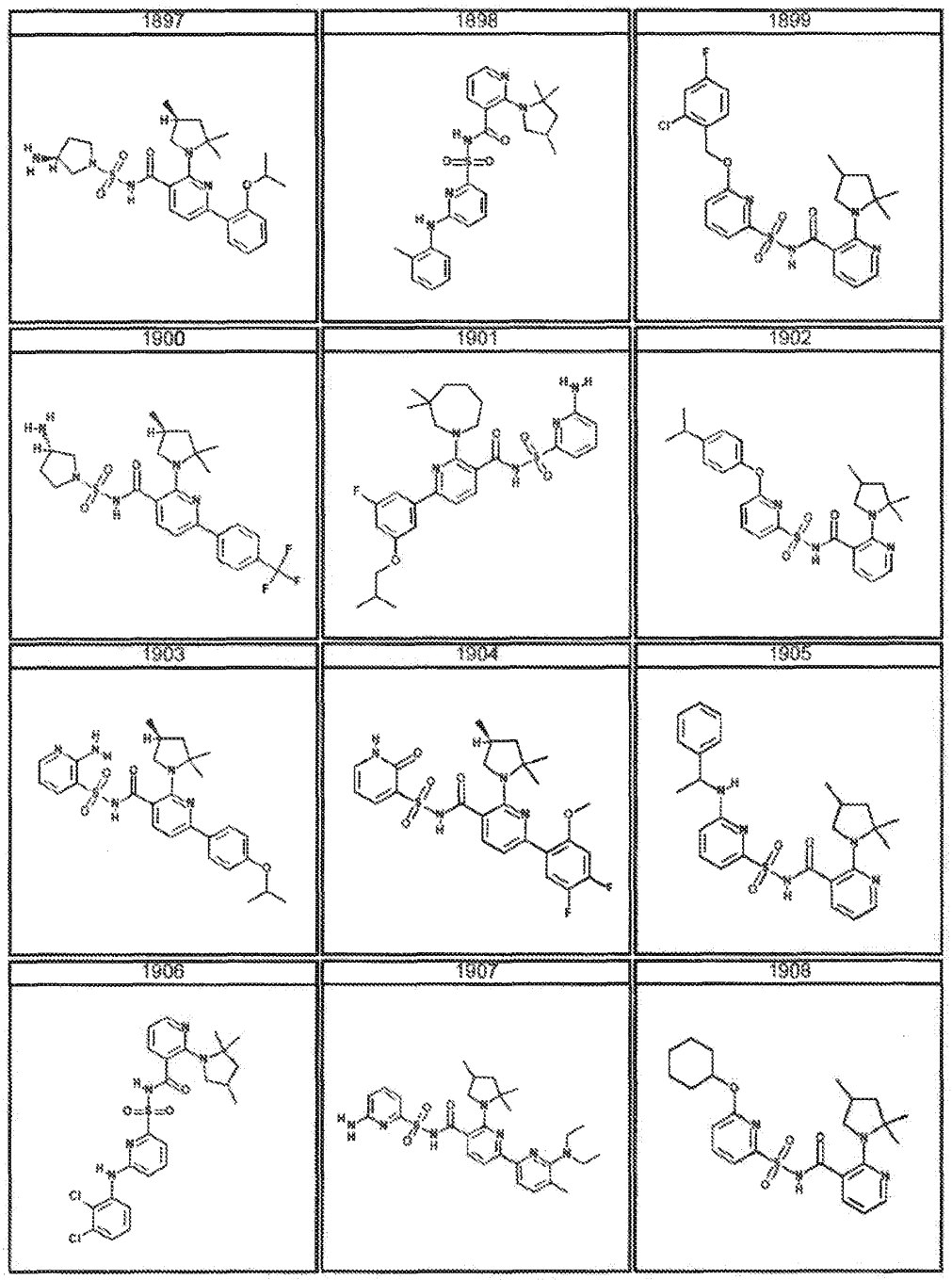

1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848

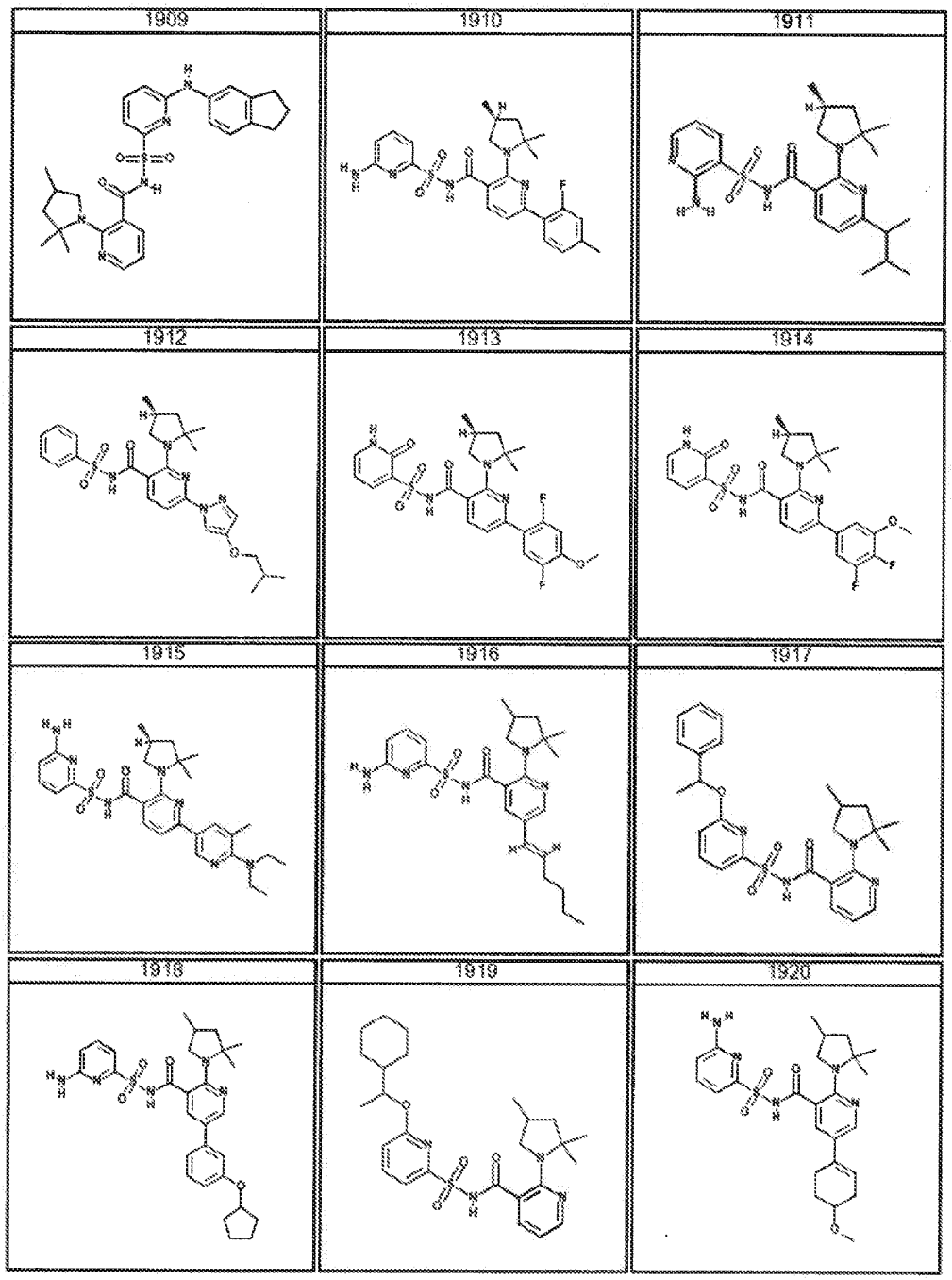

1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860

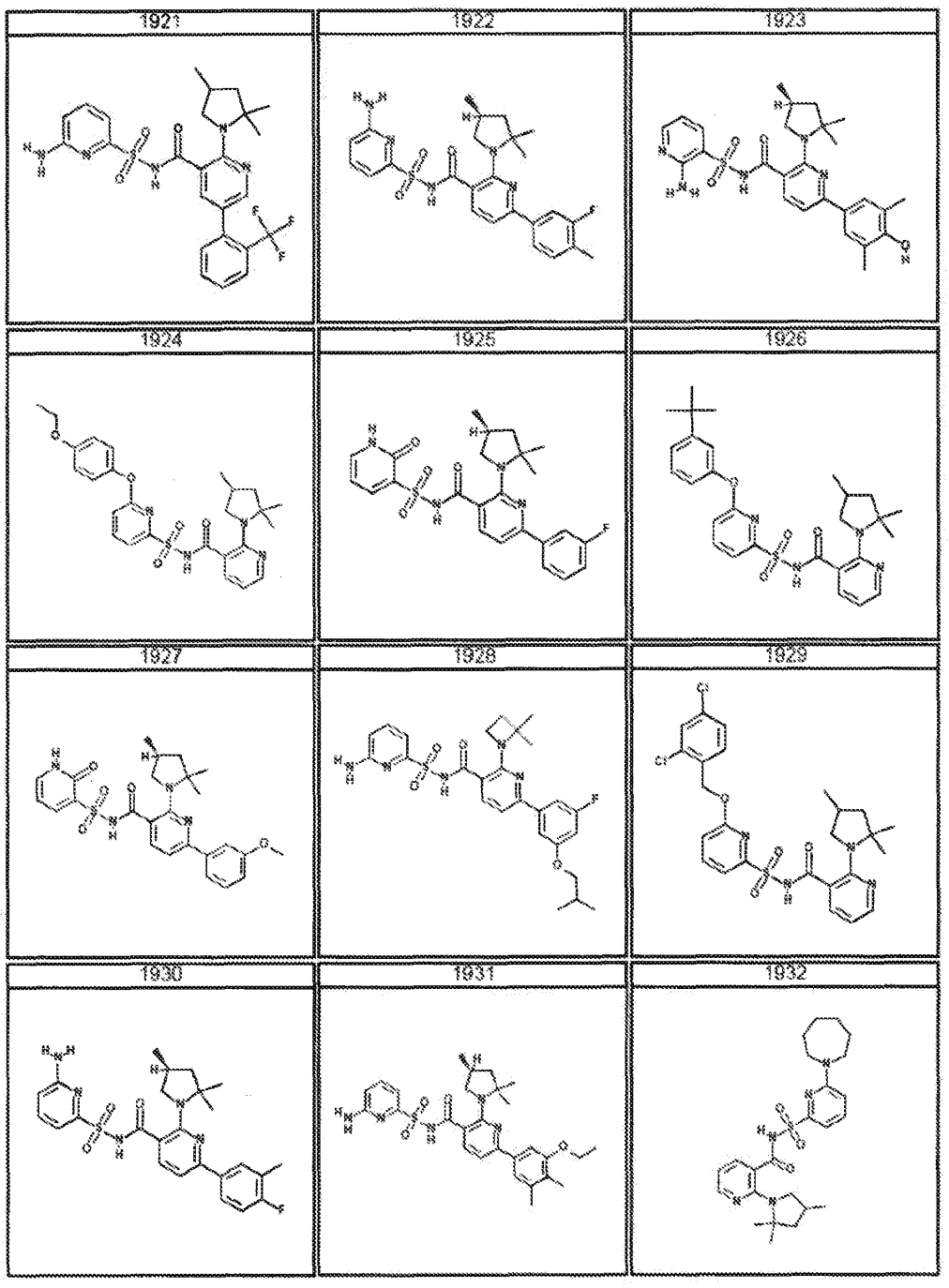

1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872

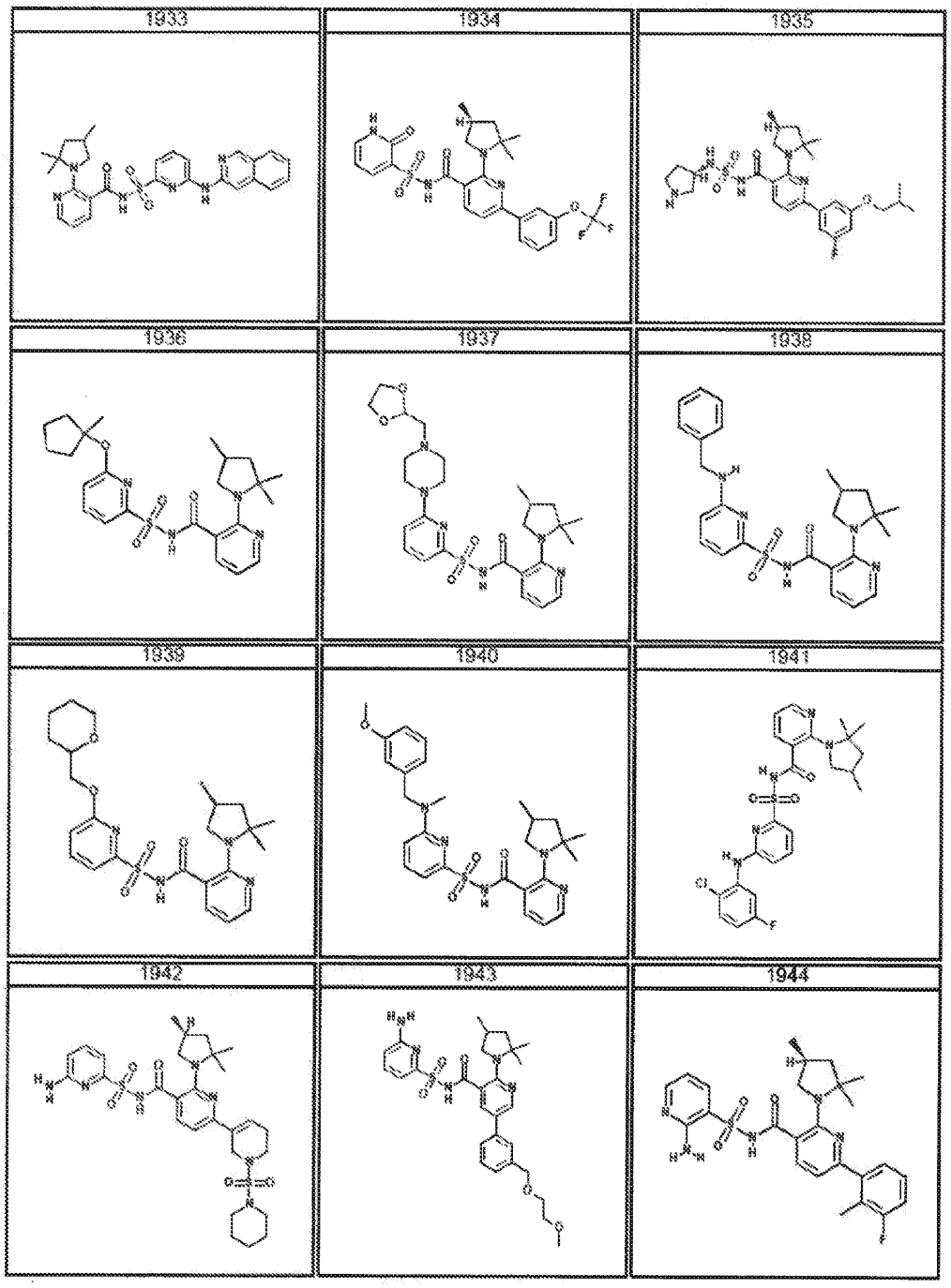

1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884

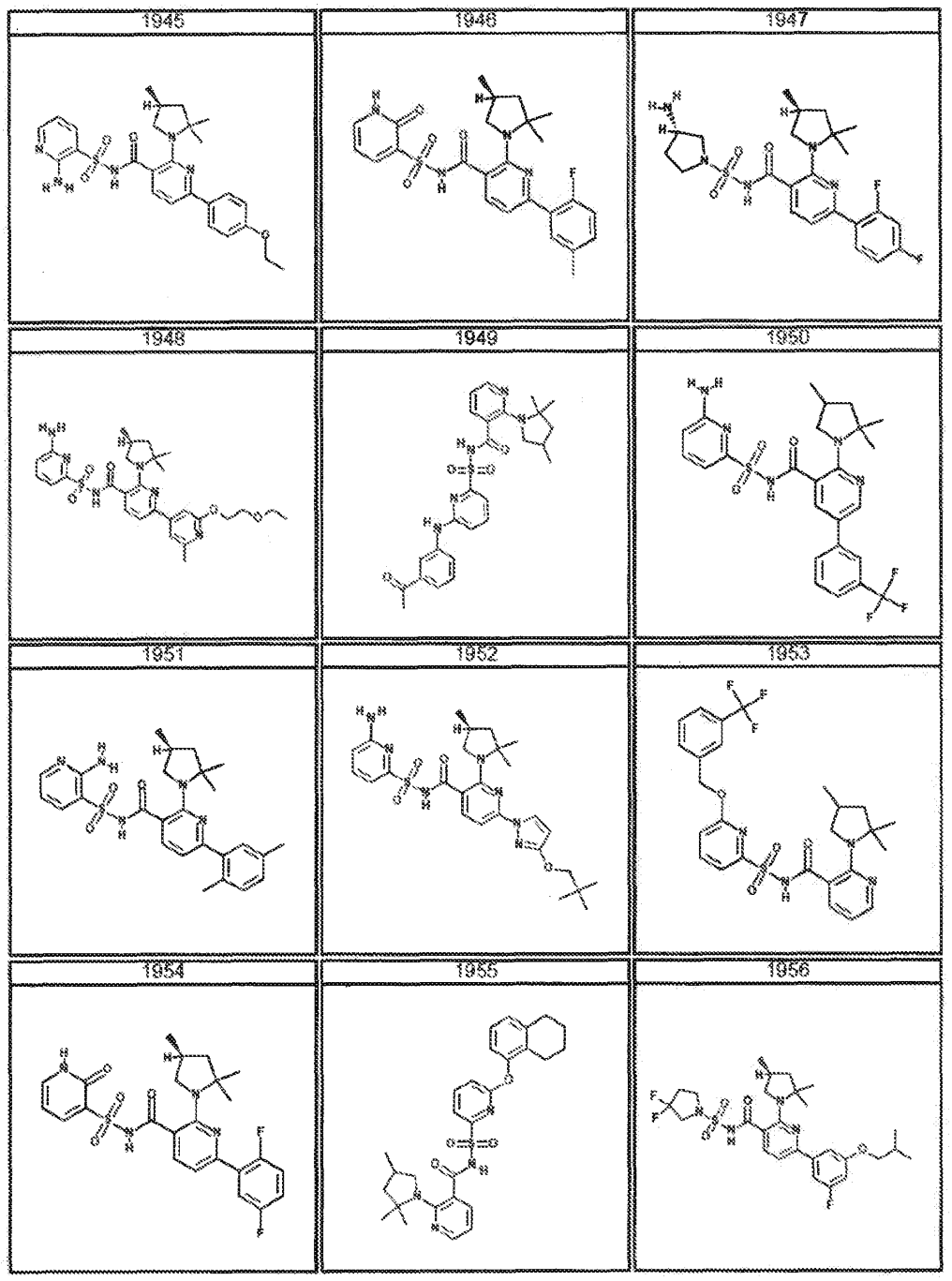

1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896

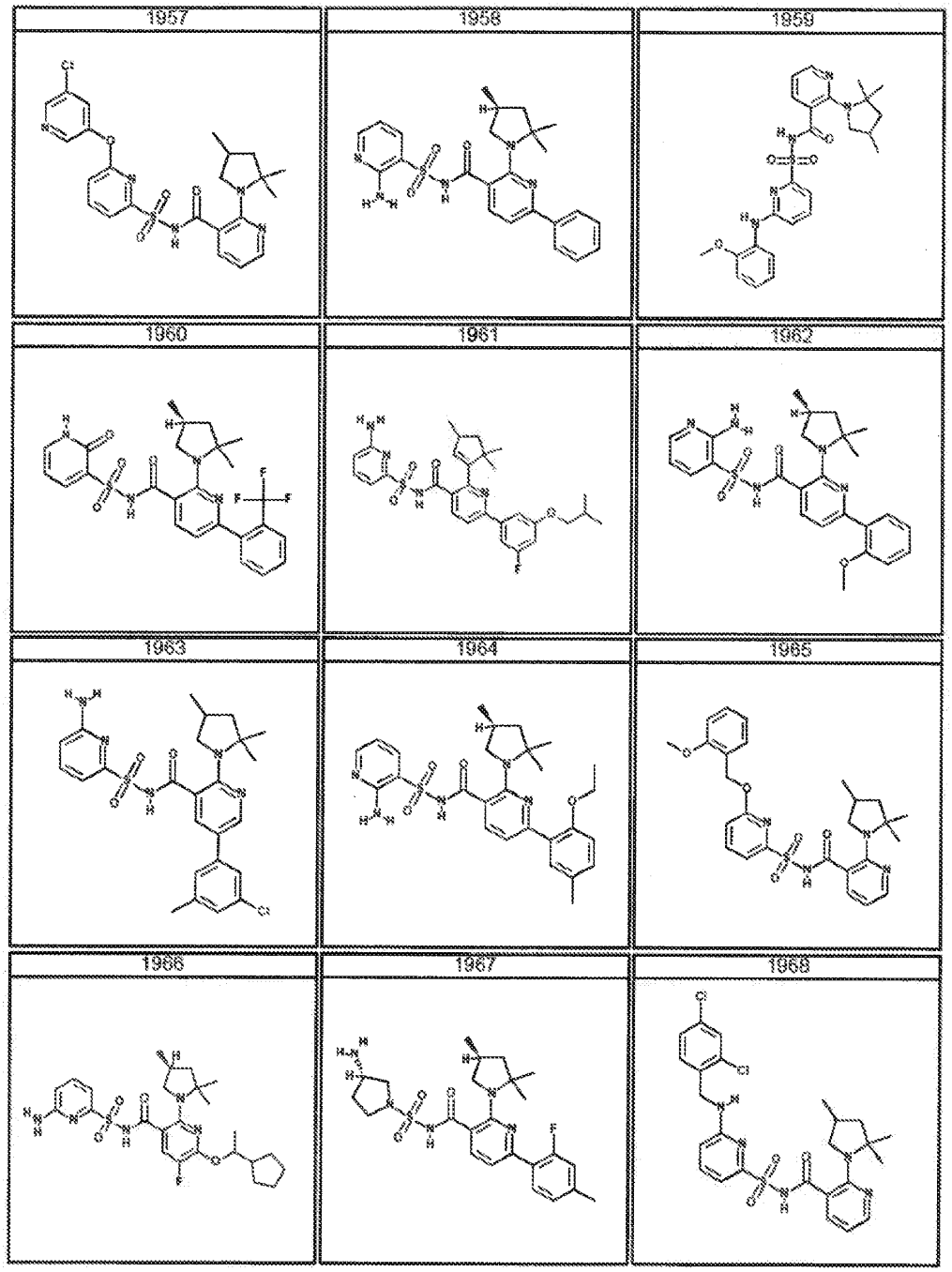

1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908

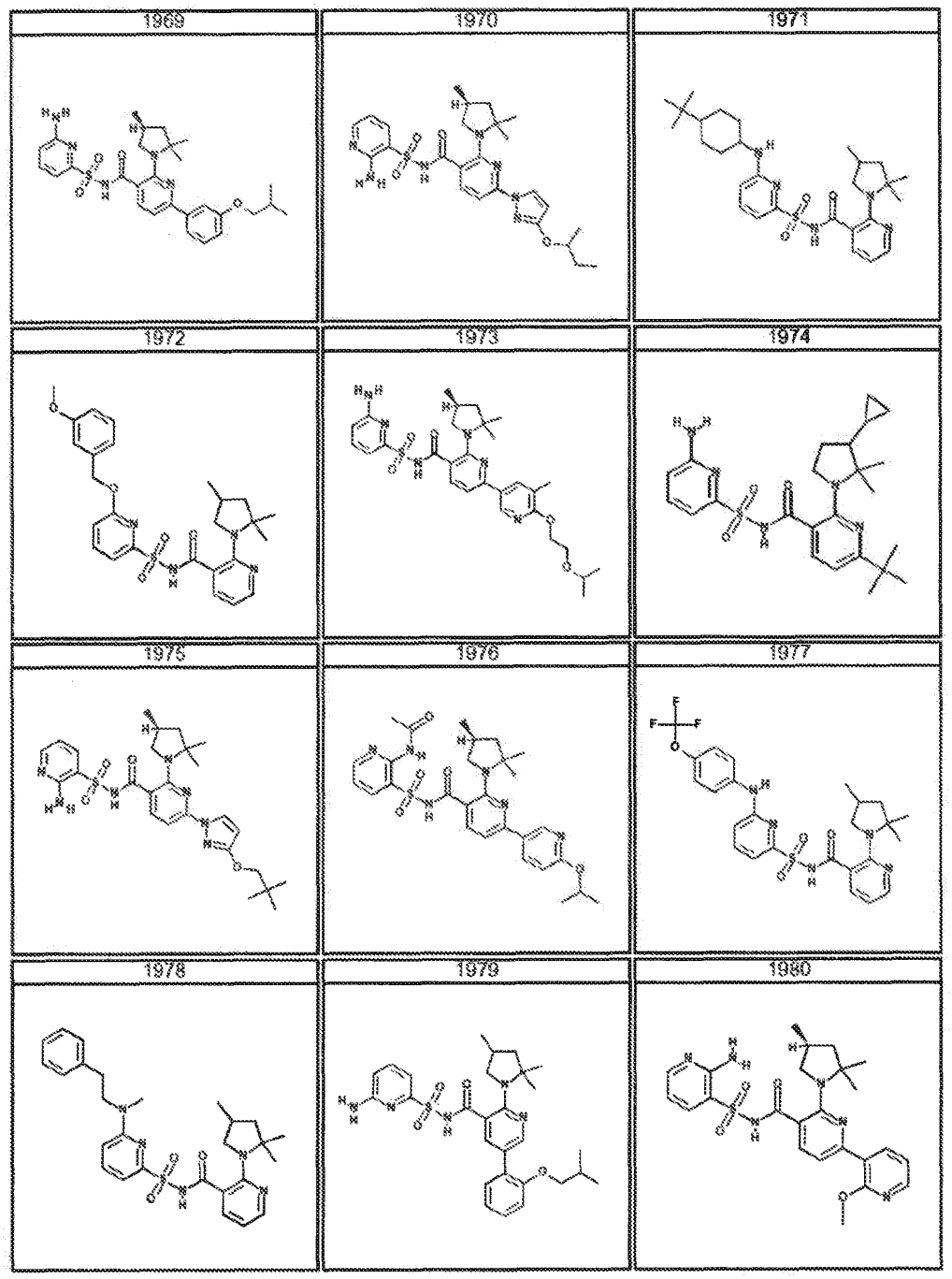

1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920

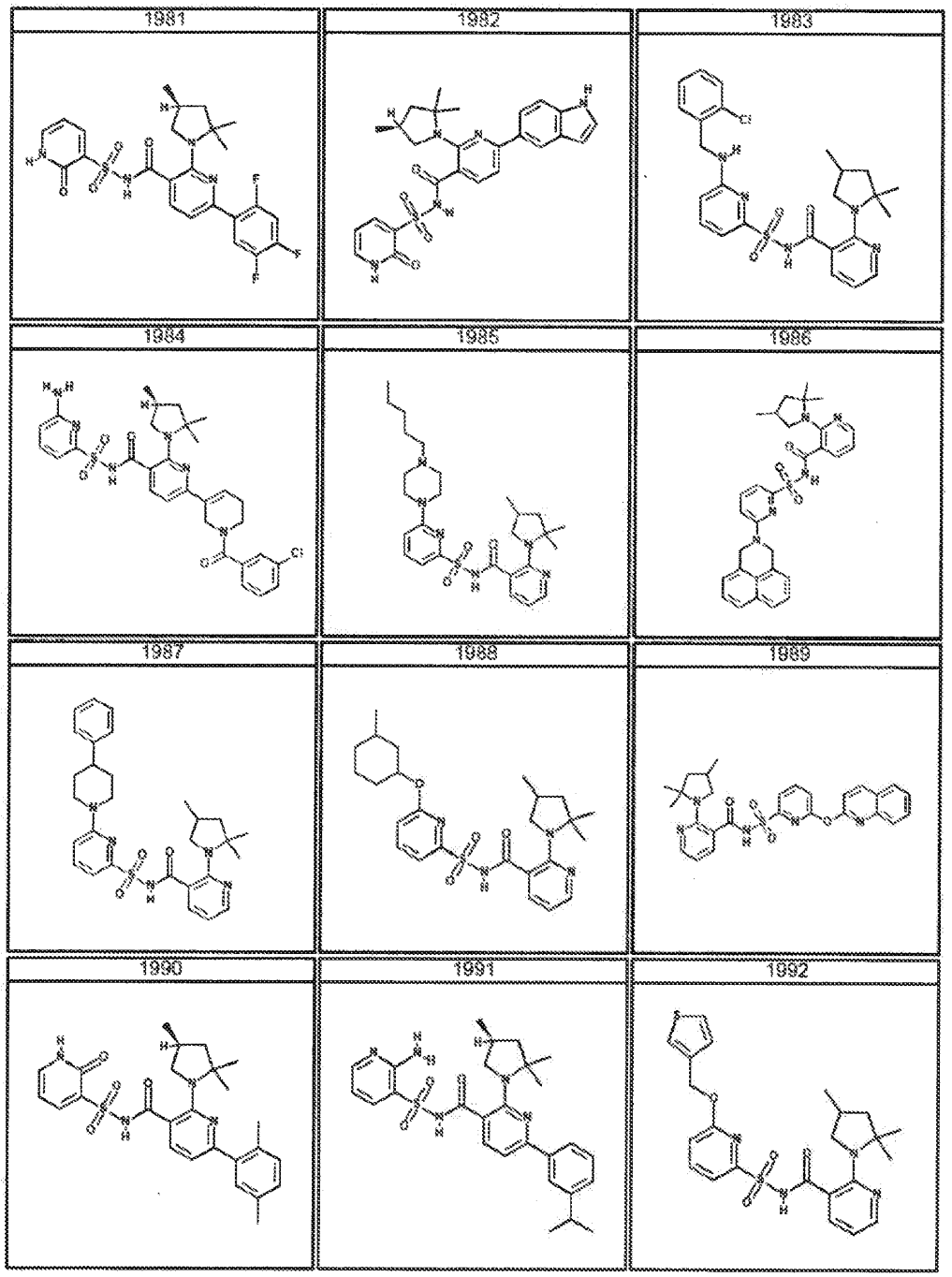

1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932

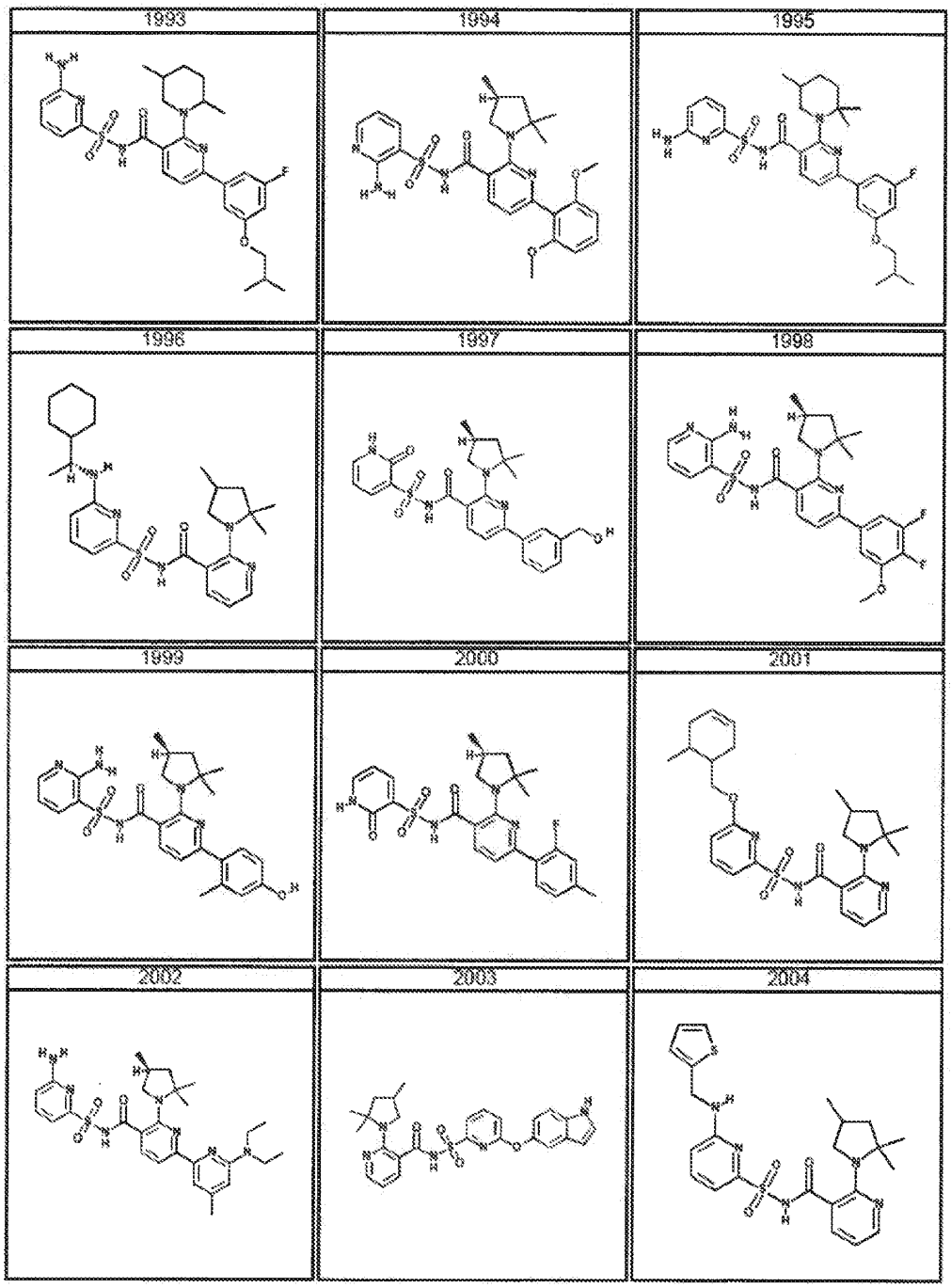

1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944

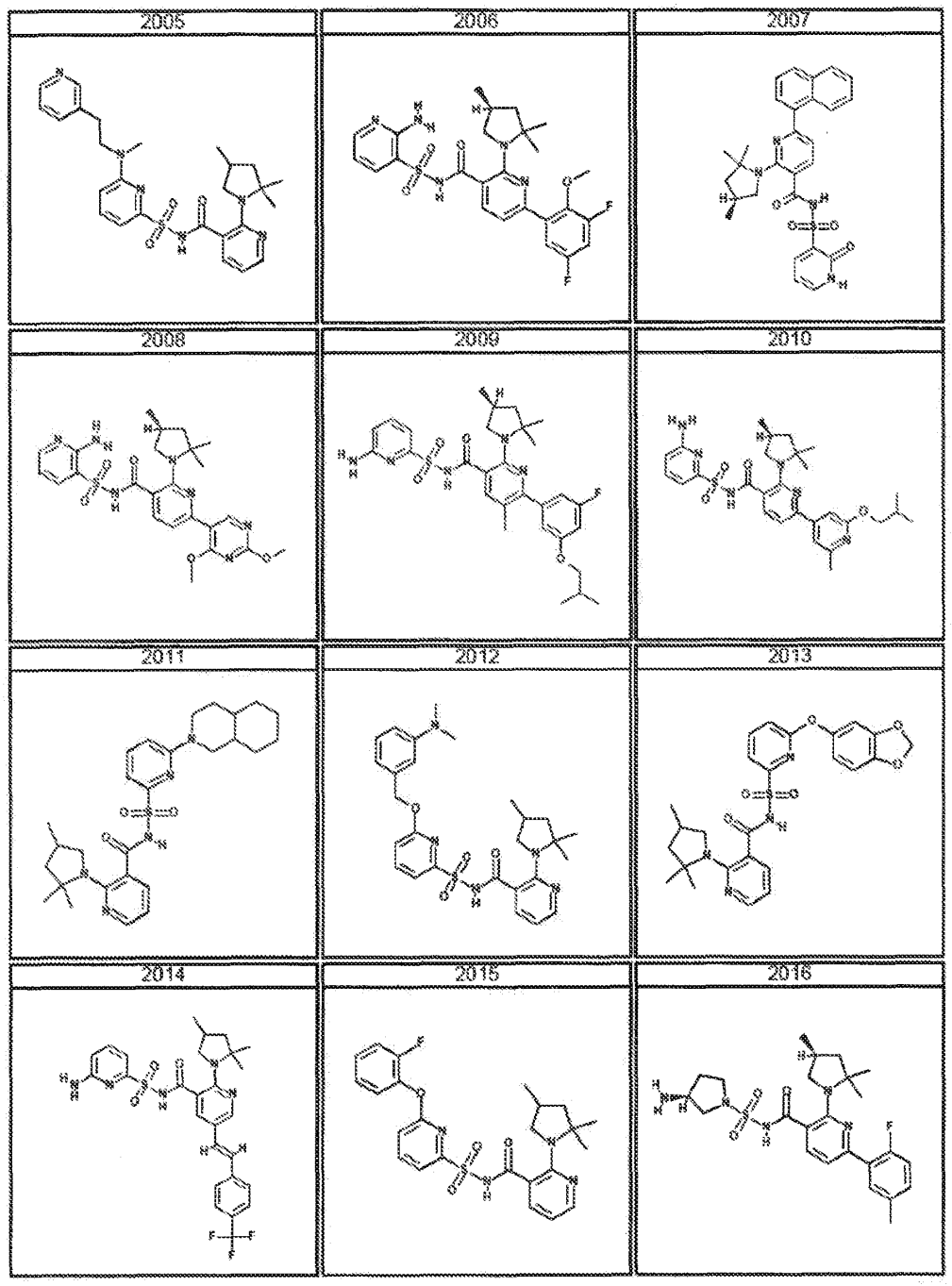

1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956

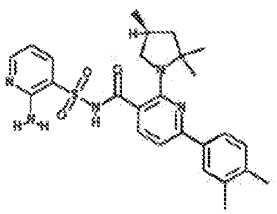
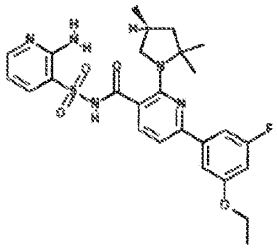
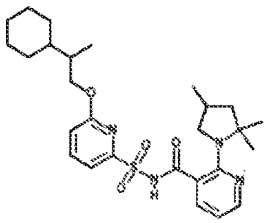
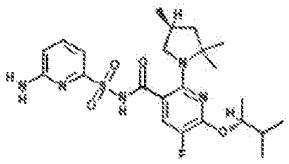
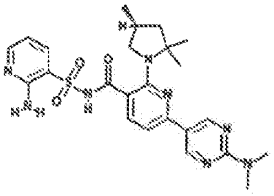
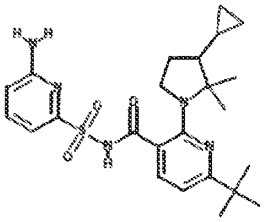
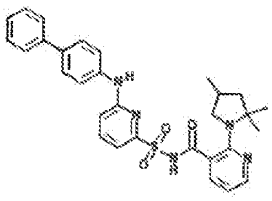
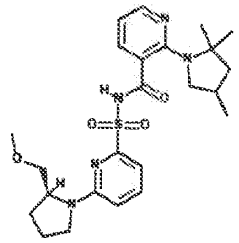
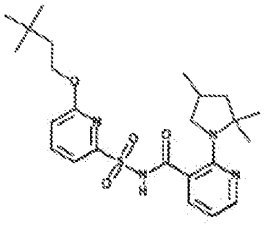
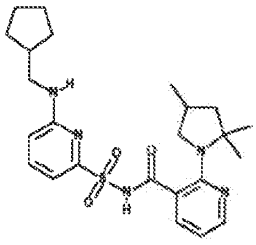
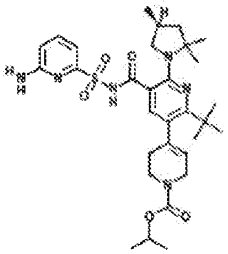
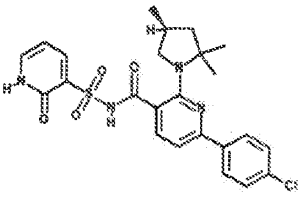

1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968

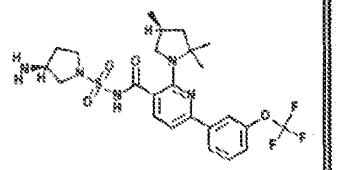
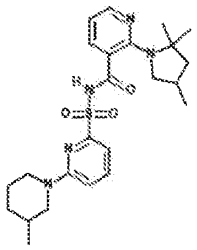
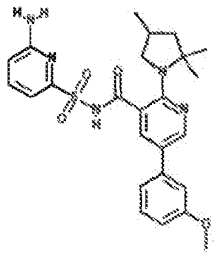
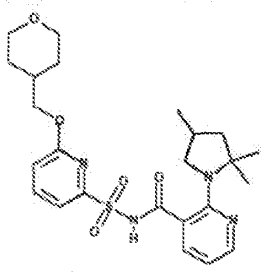
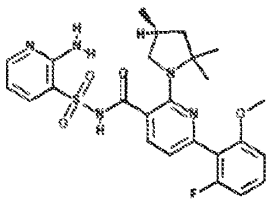
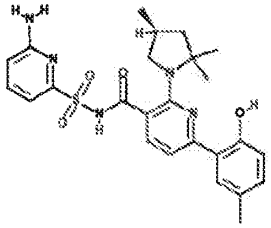
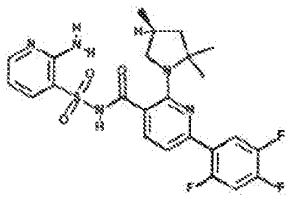
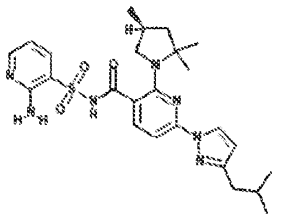
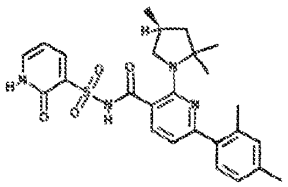
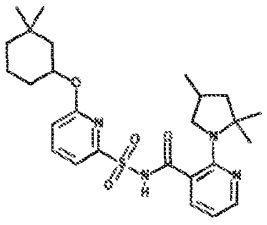
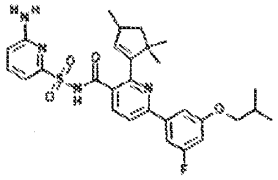
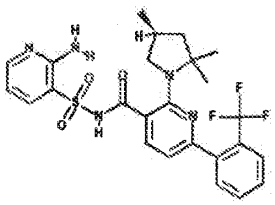

1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980

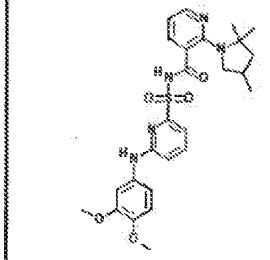
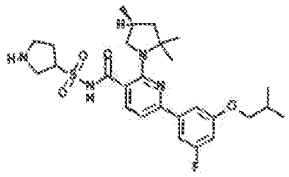
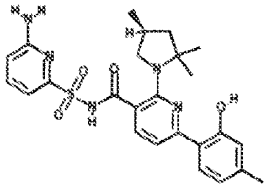
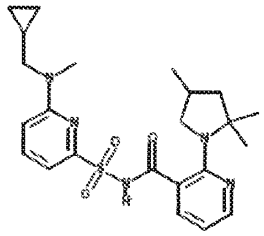
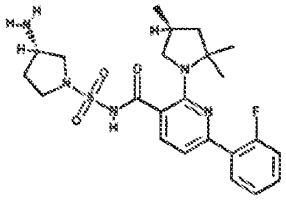
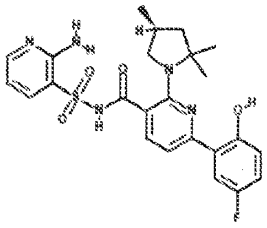
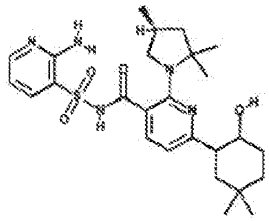
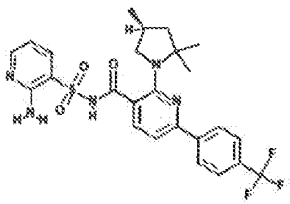
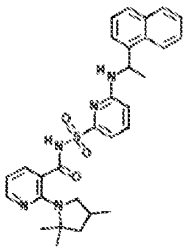
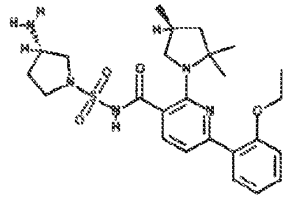
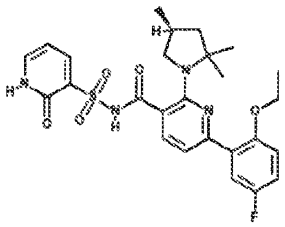
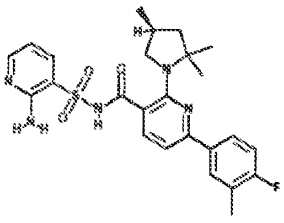

1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992

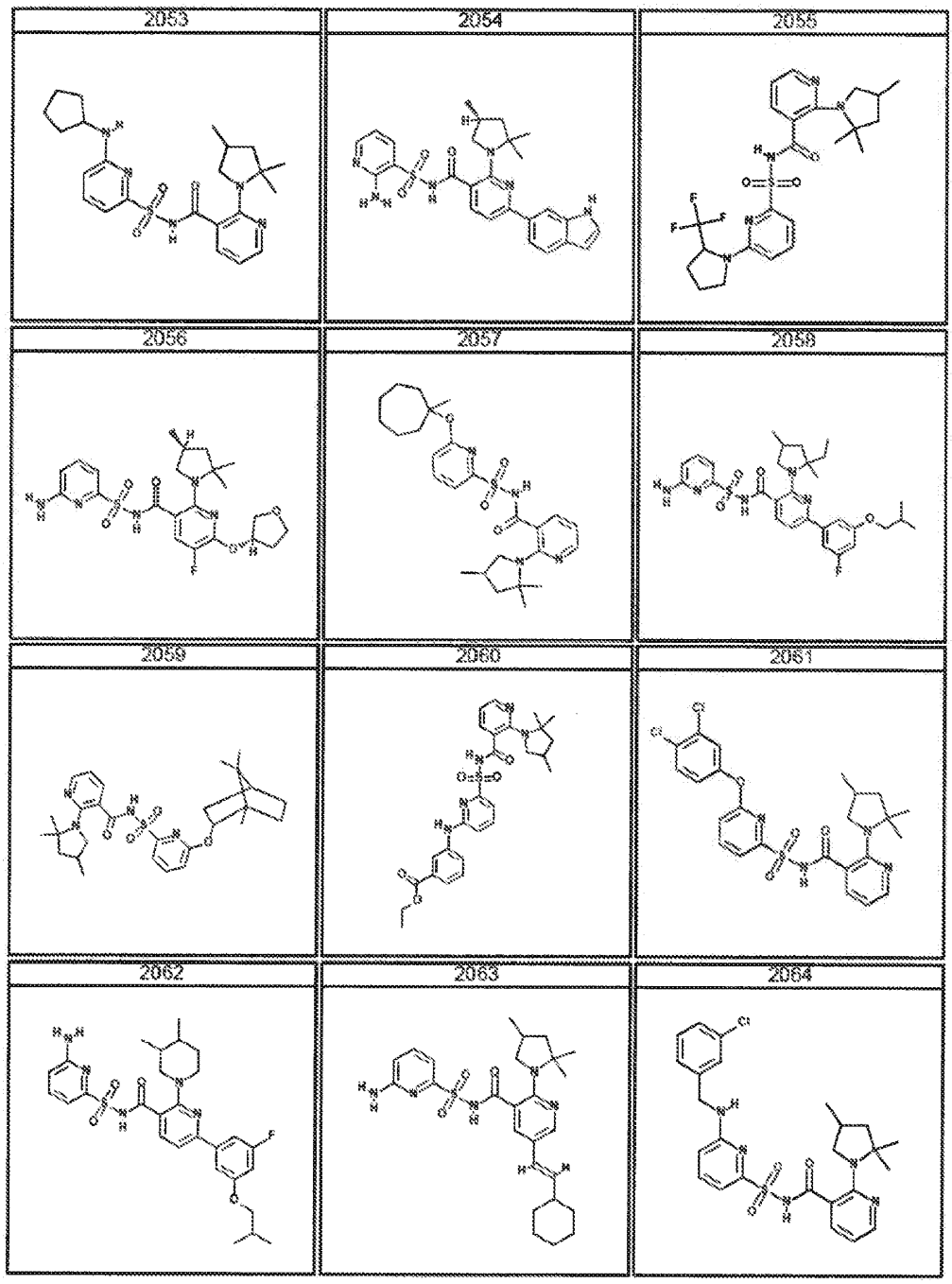

1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004

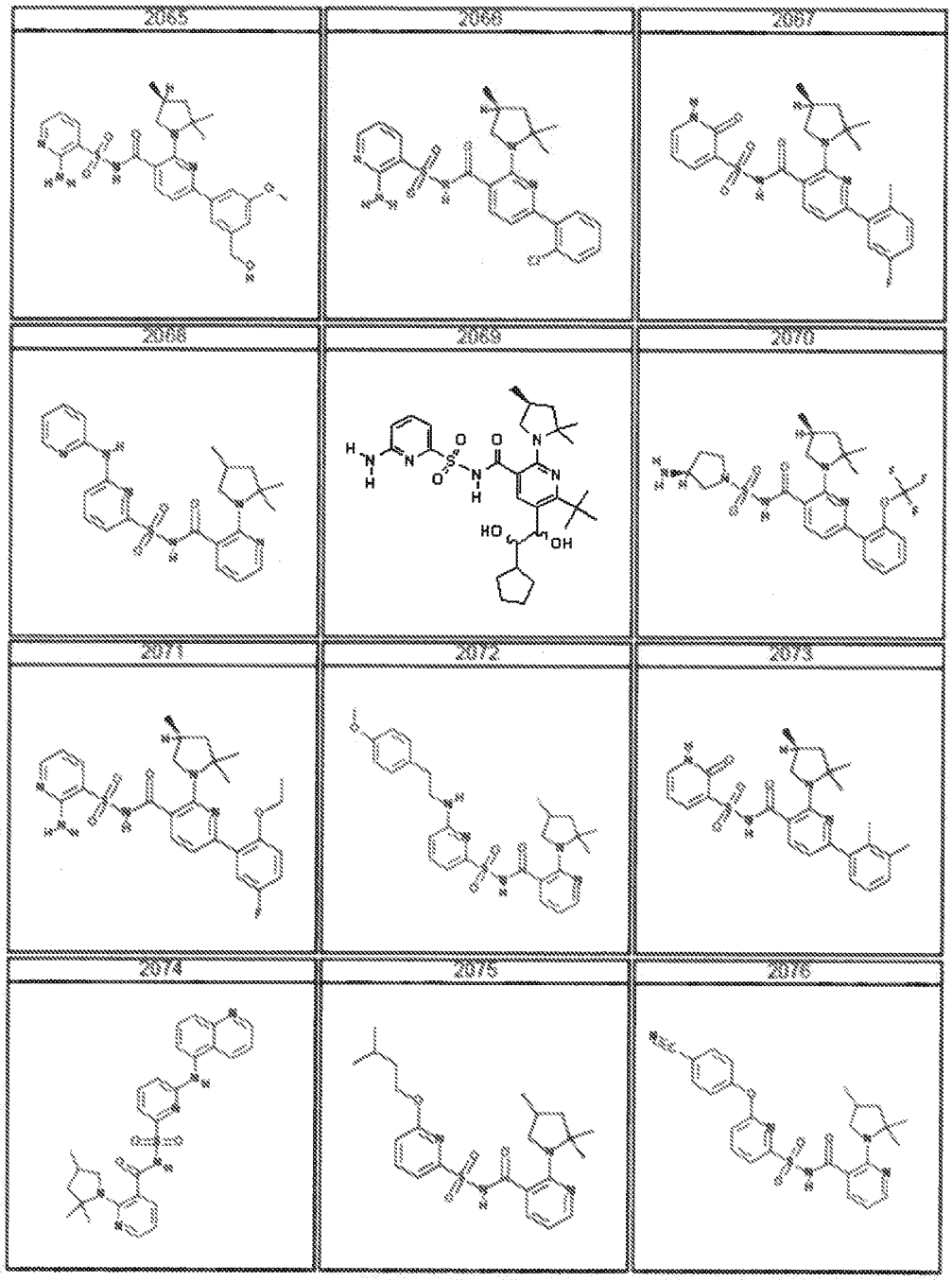

2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016

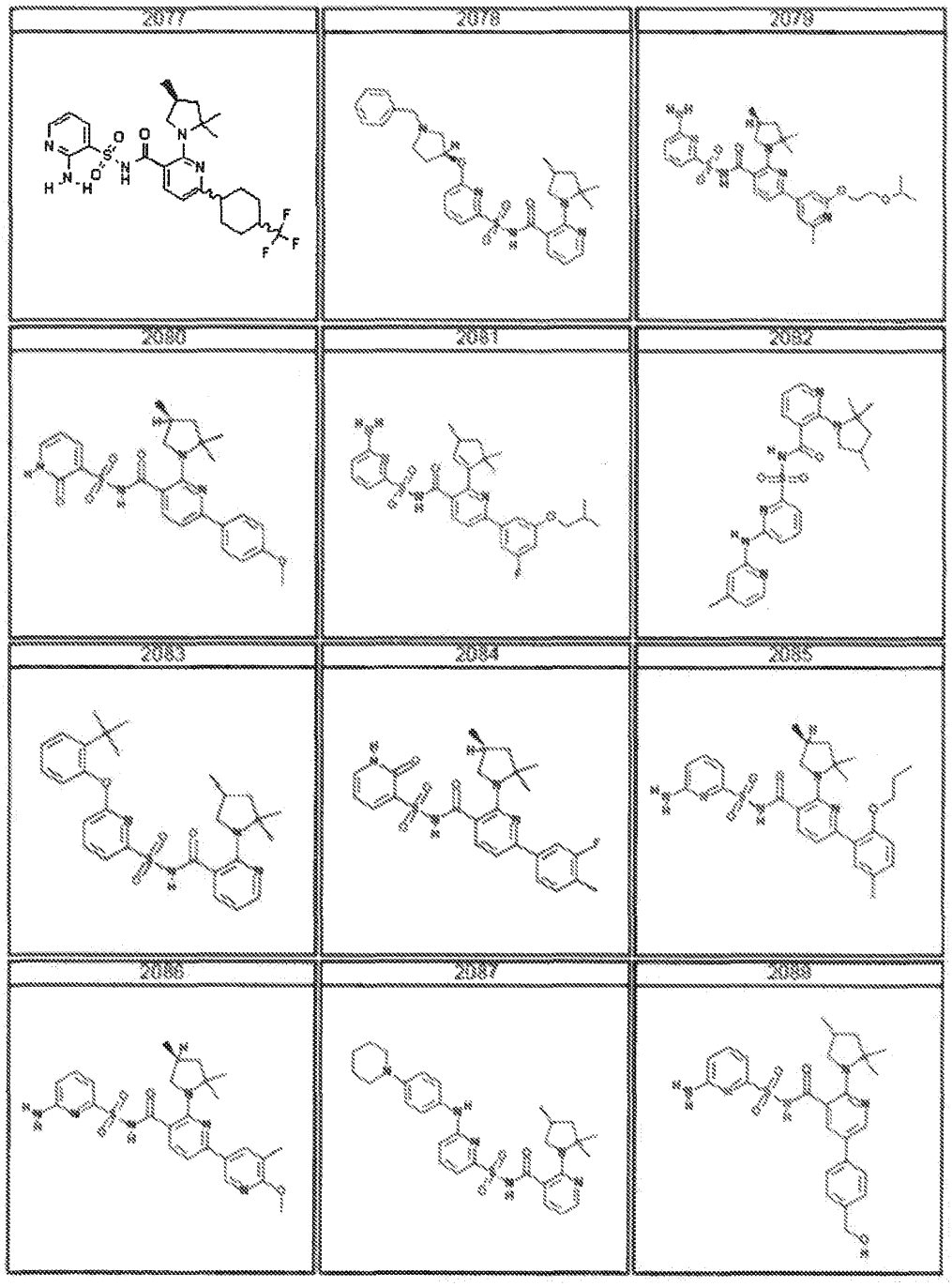
2017	2018	2019
		
2020	2021	2022
		
2023	2024	2025
		
2026	2027	2028
		

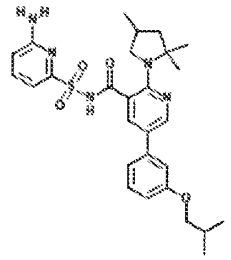
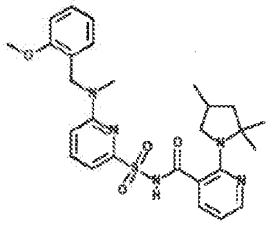
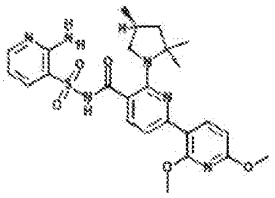
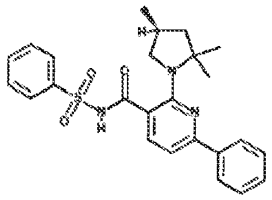
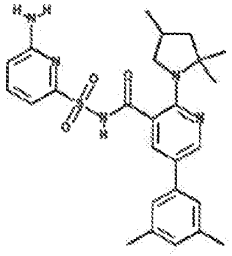
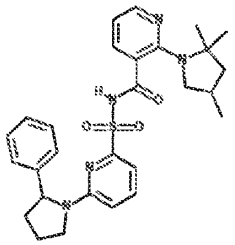
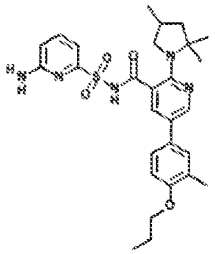
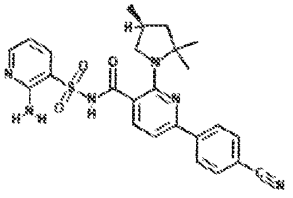
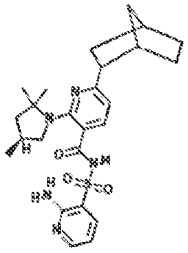
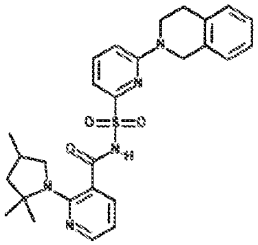
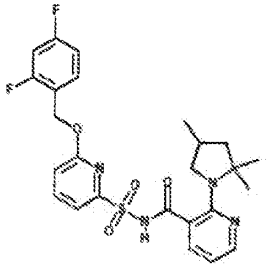
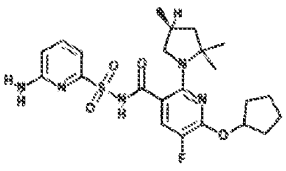
2029	2030	2031
		
2032	2033	2034
		
2035	2036	2037
		
2038	2039	2040
		

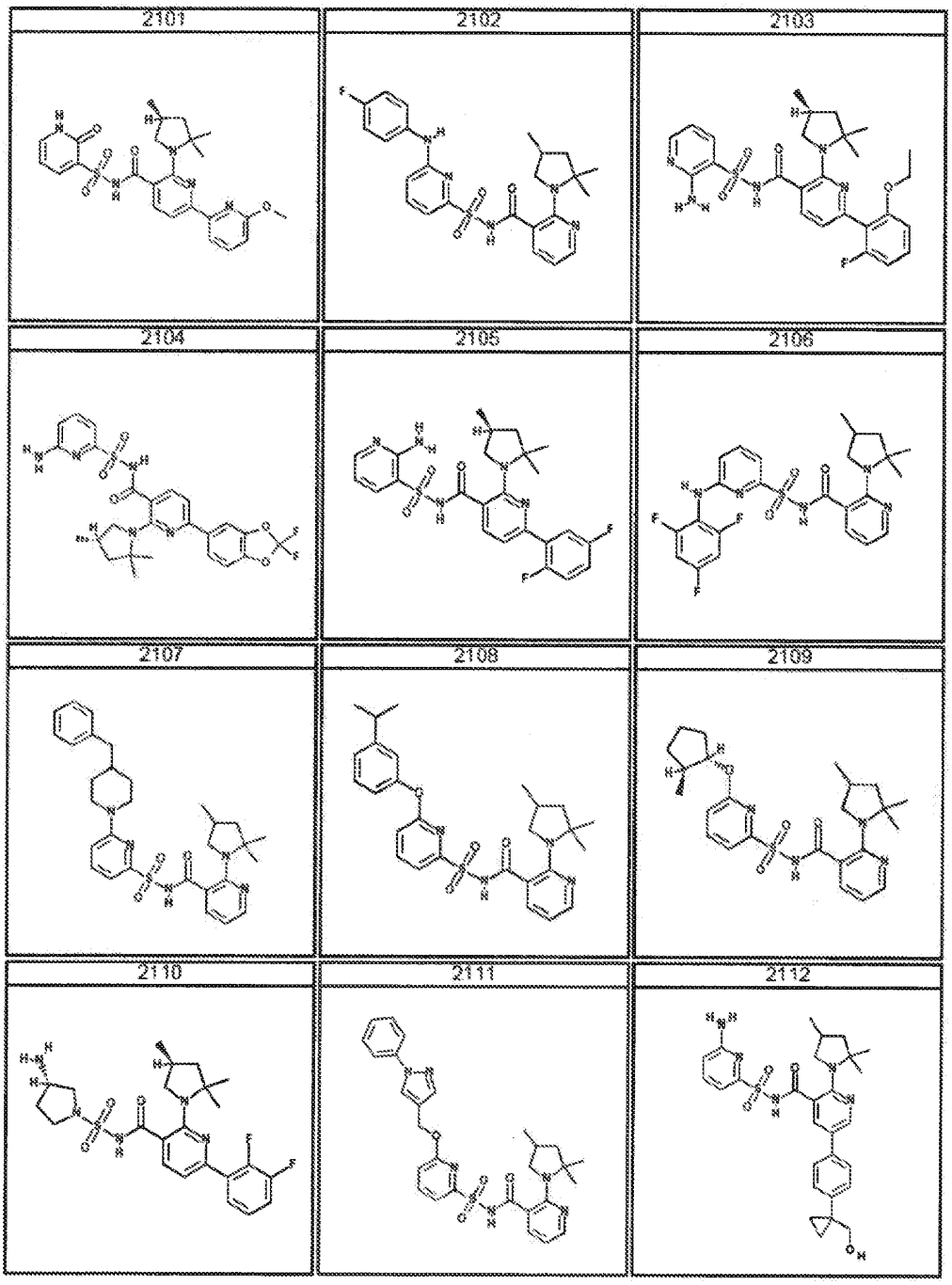
2041 	2042 	2043 
2044 	2045 	2046 
2047 	2048 	2049 
2050 	2051 	2052 

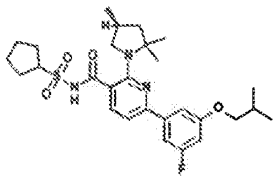
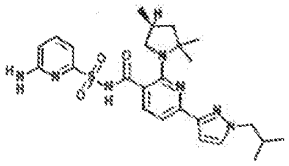
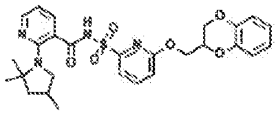
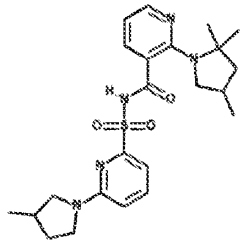
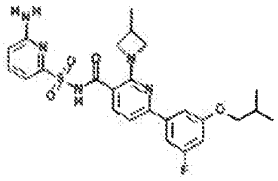
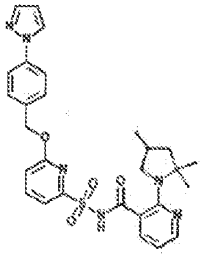
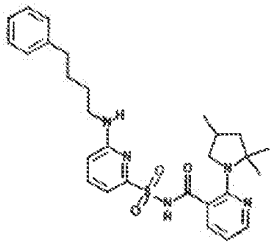
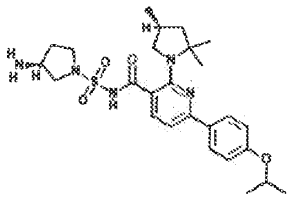
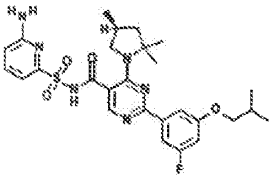
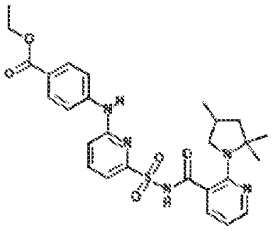
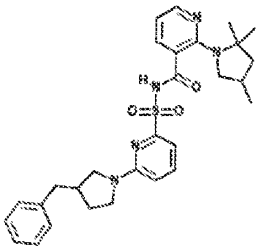
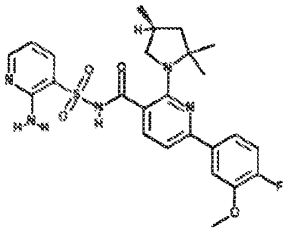

2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064

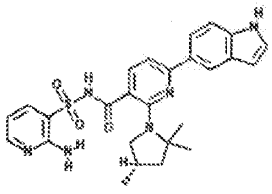
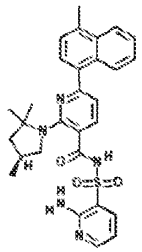
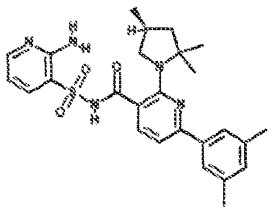
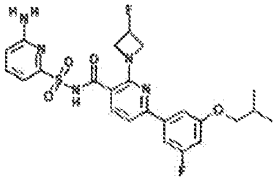
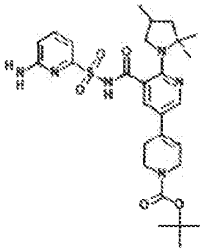
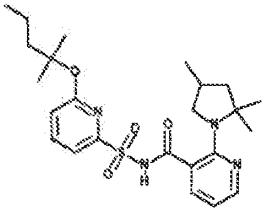
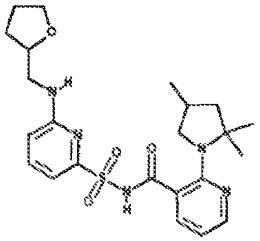
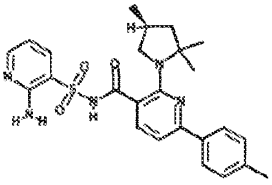
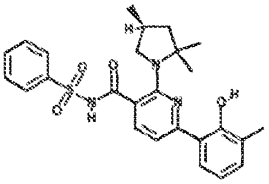
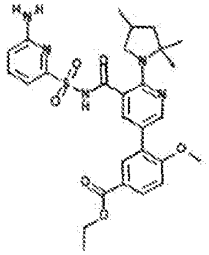
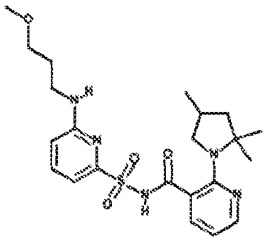
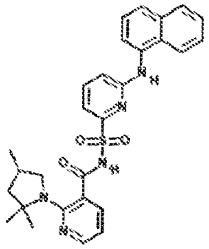

2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076

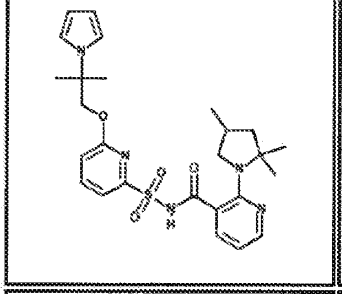
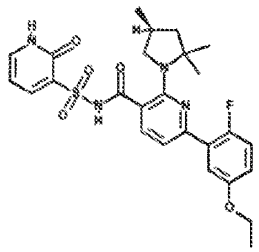
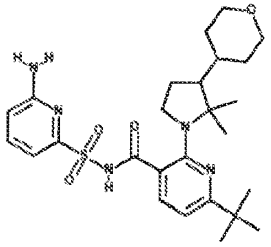
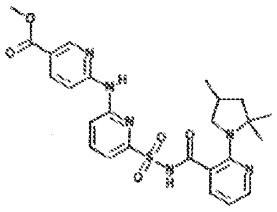
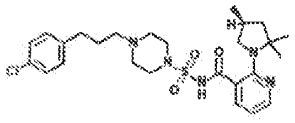
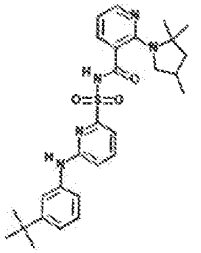
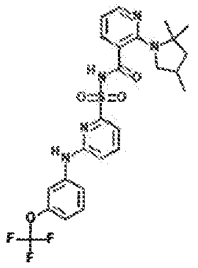
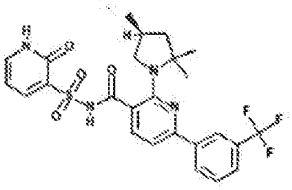
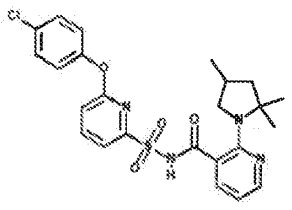
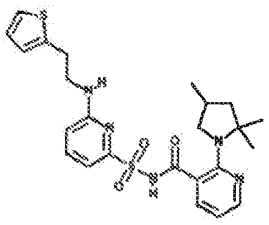
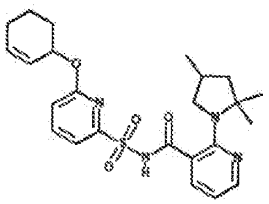
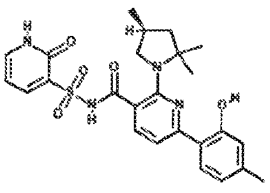

2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088

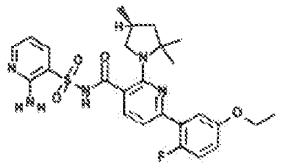
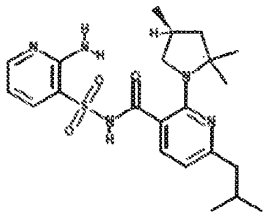
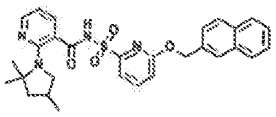
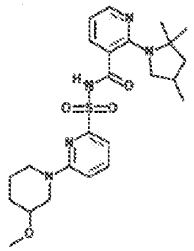
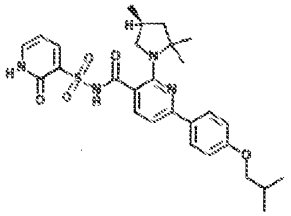
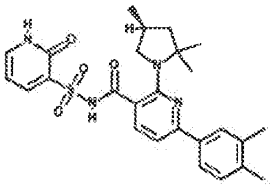
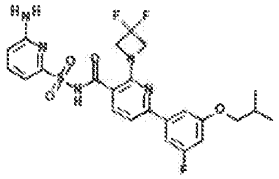
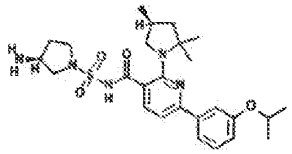
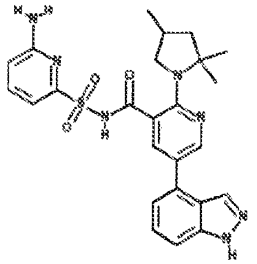
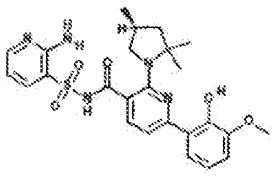
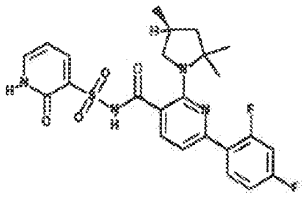
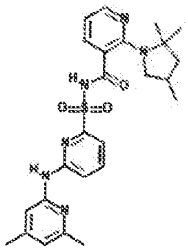
2089	2090	2091
		
2092	2093	2094
		
2095	2096	2097
		
2098	2099	2100
		

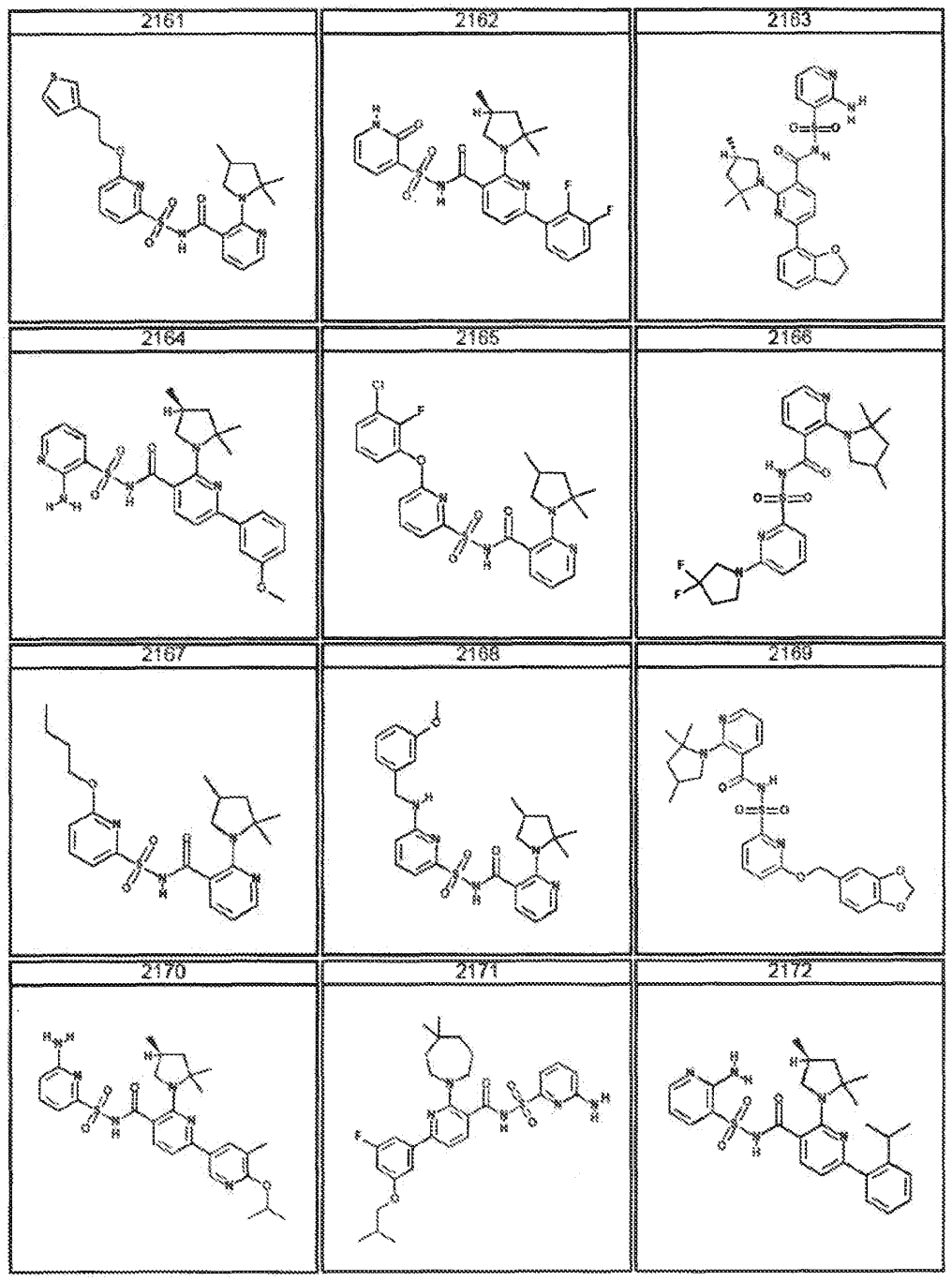

2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112

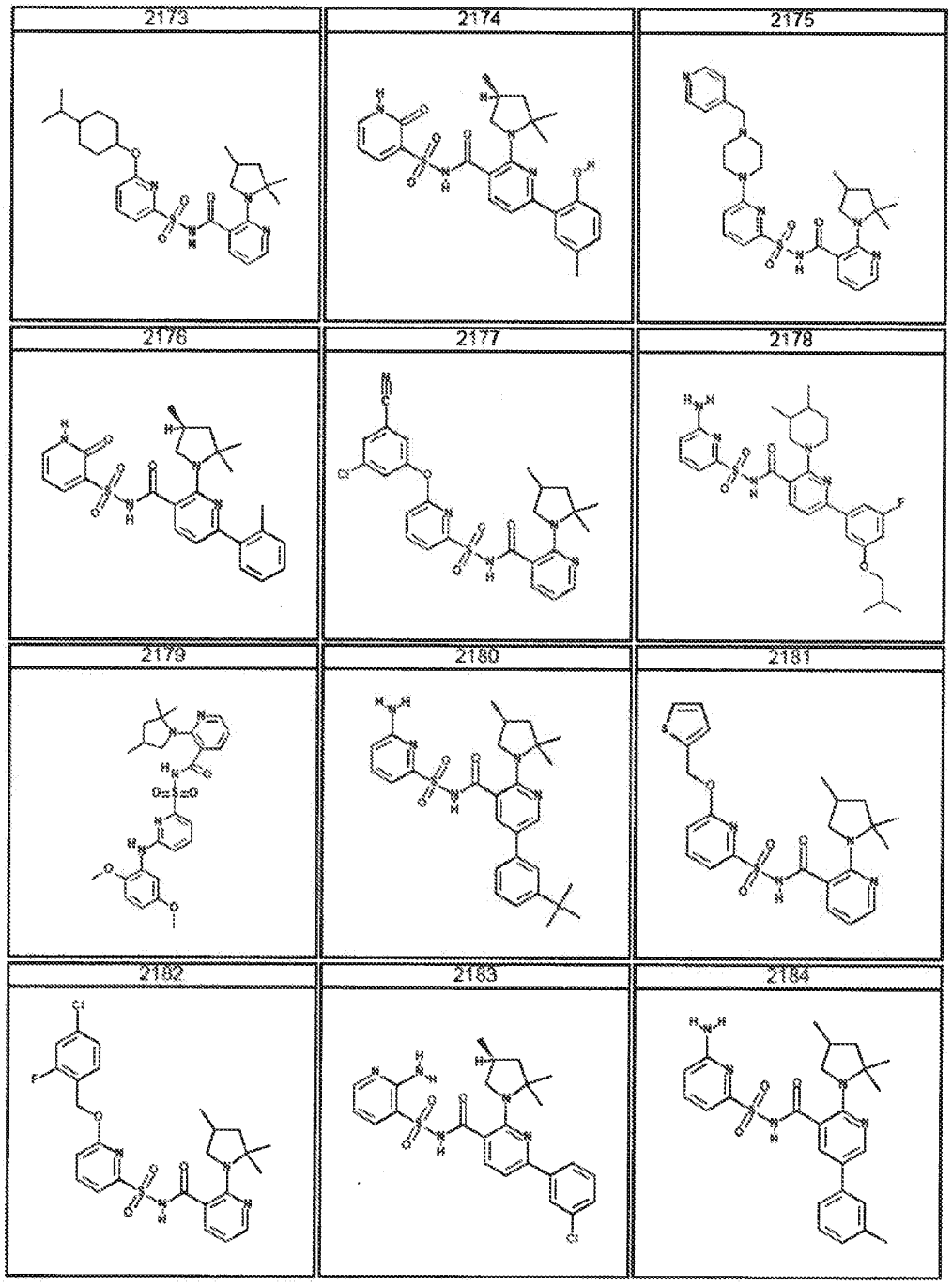
2113	2114	2115
		
2116	2117	2118
		
2119	2120	2121
		
2122	2123	2124
		

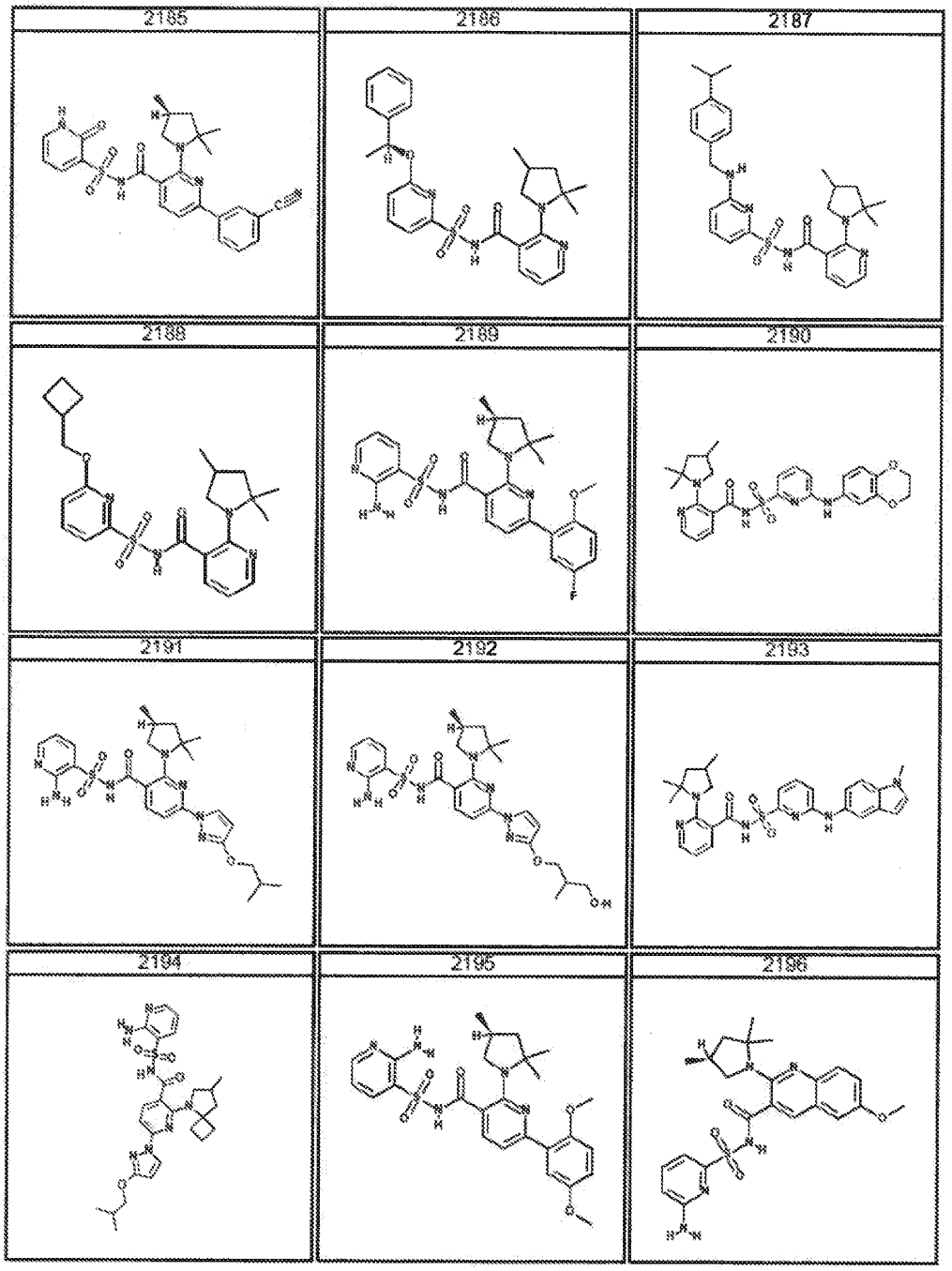
2125	2126	2127
		
2128	2129	2130
		
2131	2132	2133
		
2134	2135	2136
		

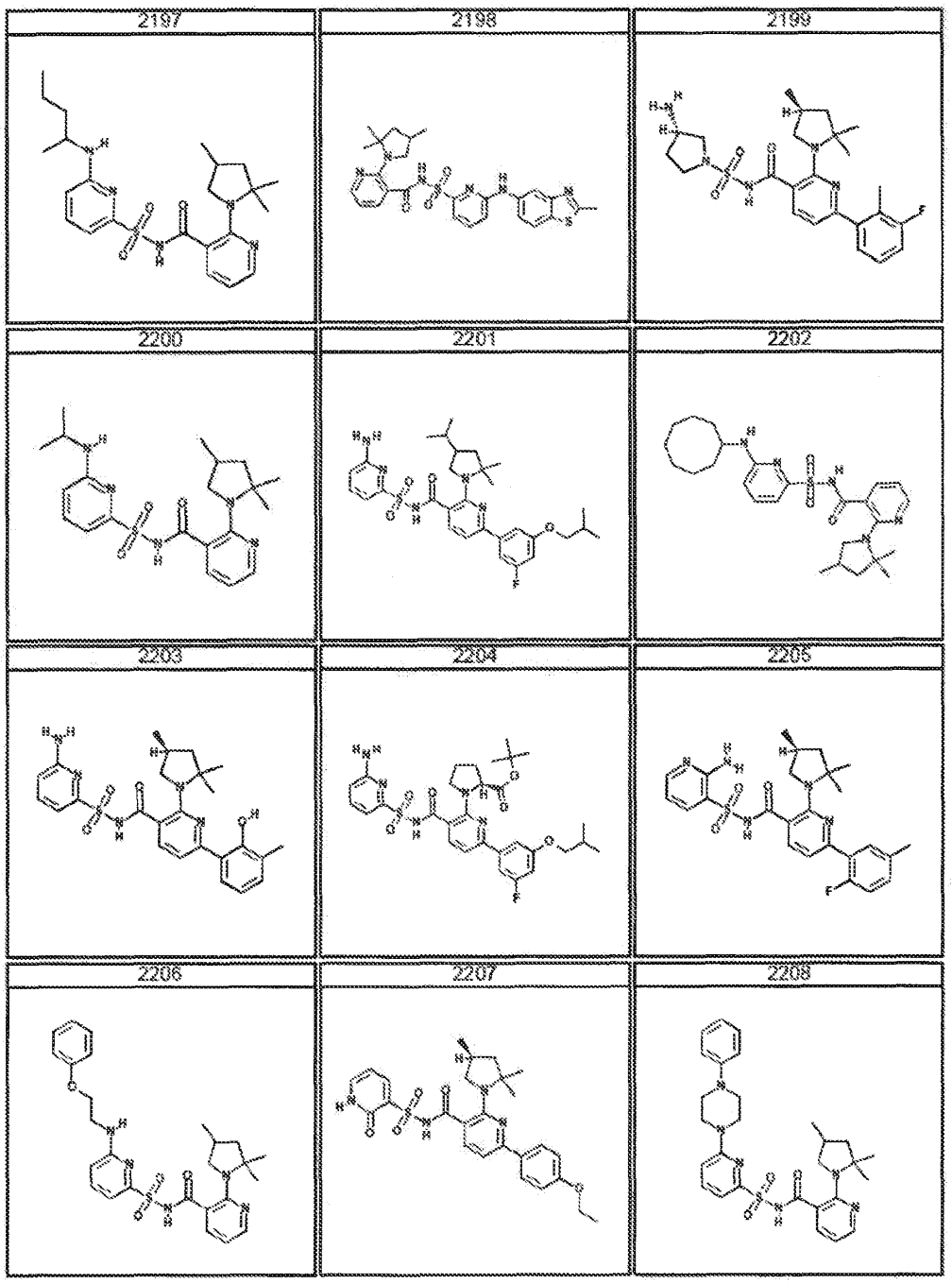
2137	2138	2139
		
2140	2141	2142
		
2143	2144	2145
		
2146	2147	2148
		

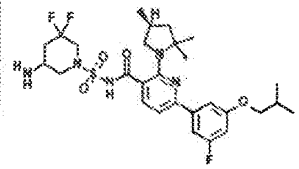
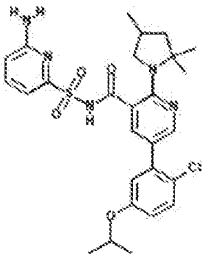
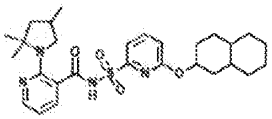
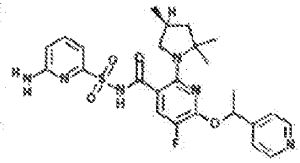
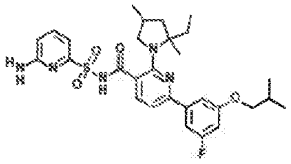
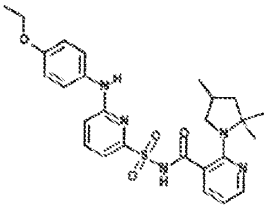
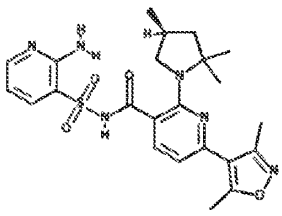
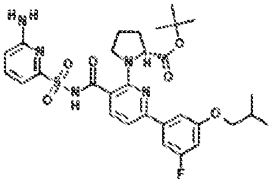
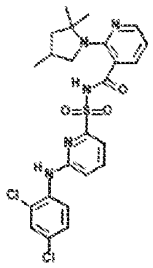
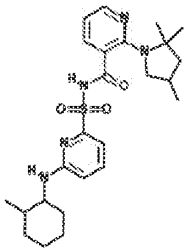
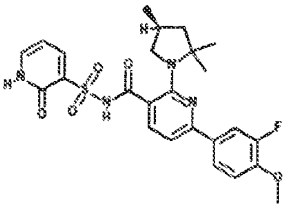
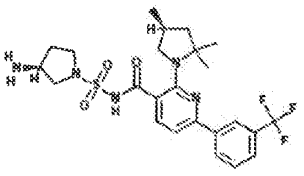
2149	2150	2151
		
2152	2153	2154
		
2155	2156	2157
		
2158	2159	2160
		

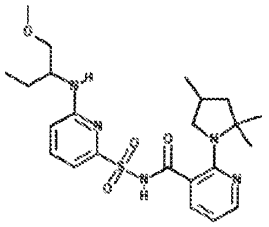
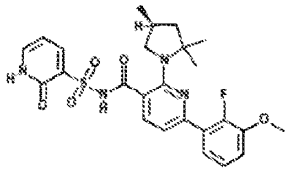
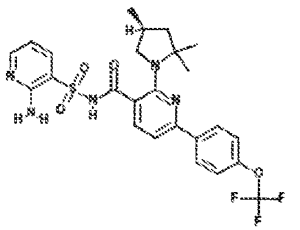
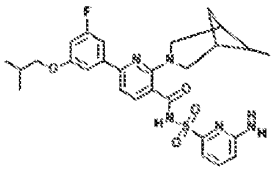
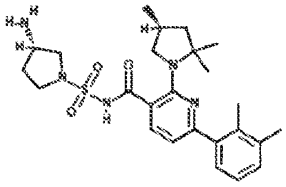
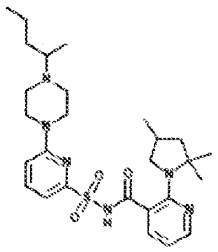
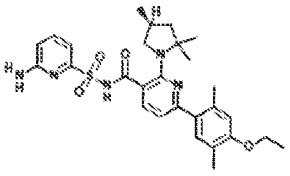
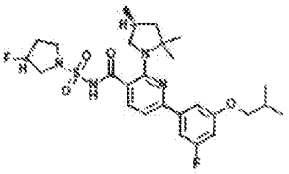
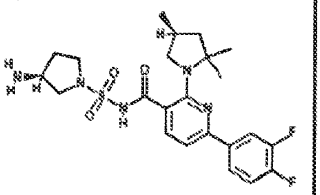
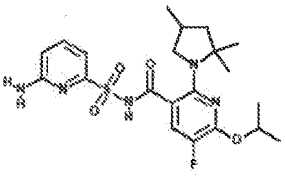
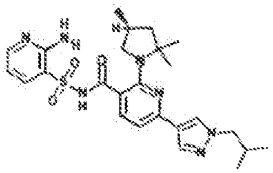
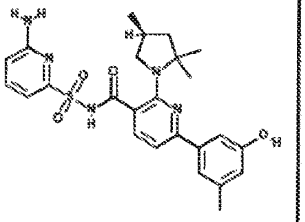

2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172

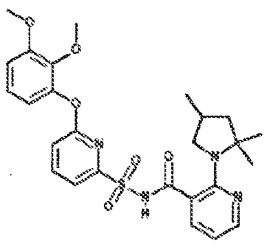
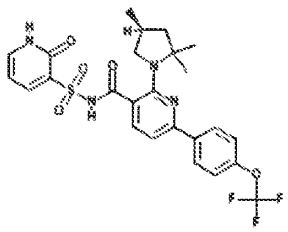
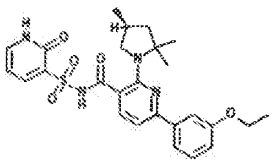
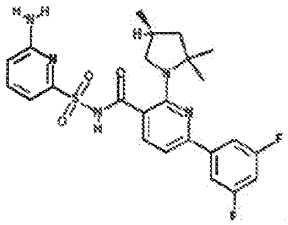
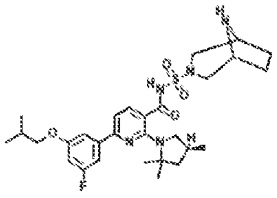
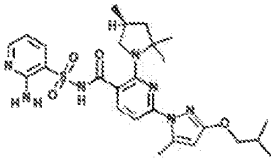
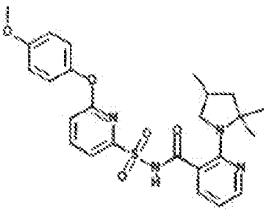
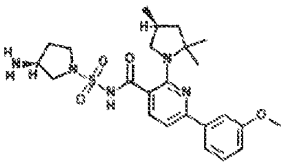
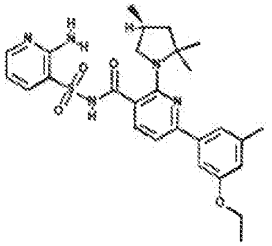
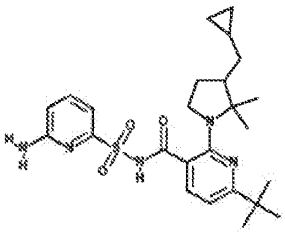
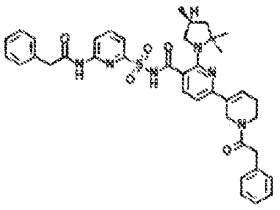
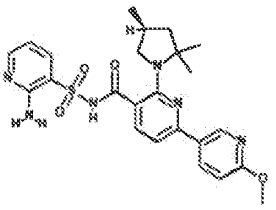

2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184

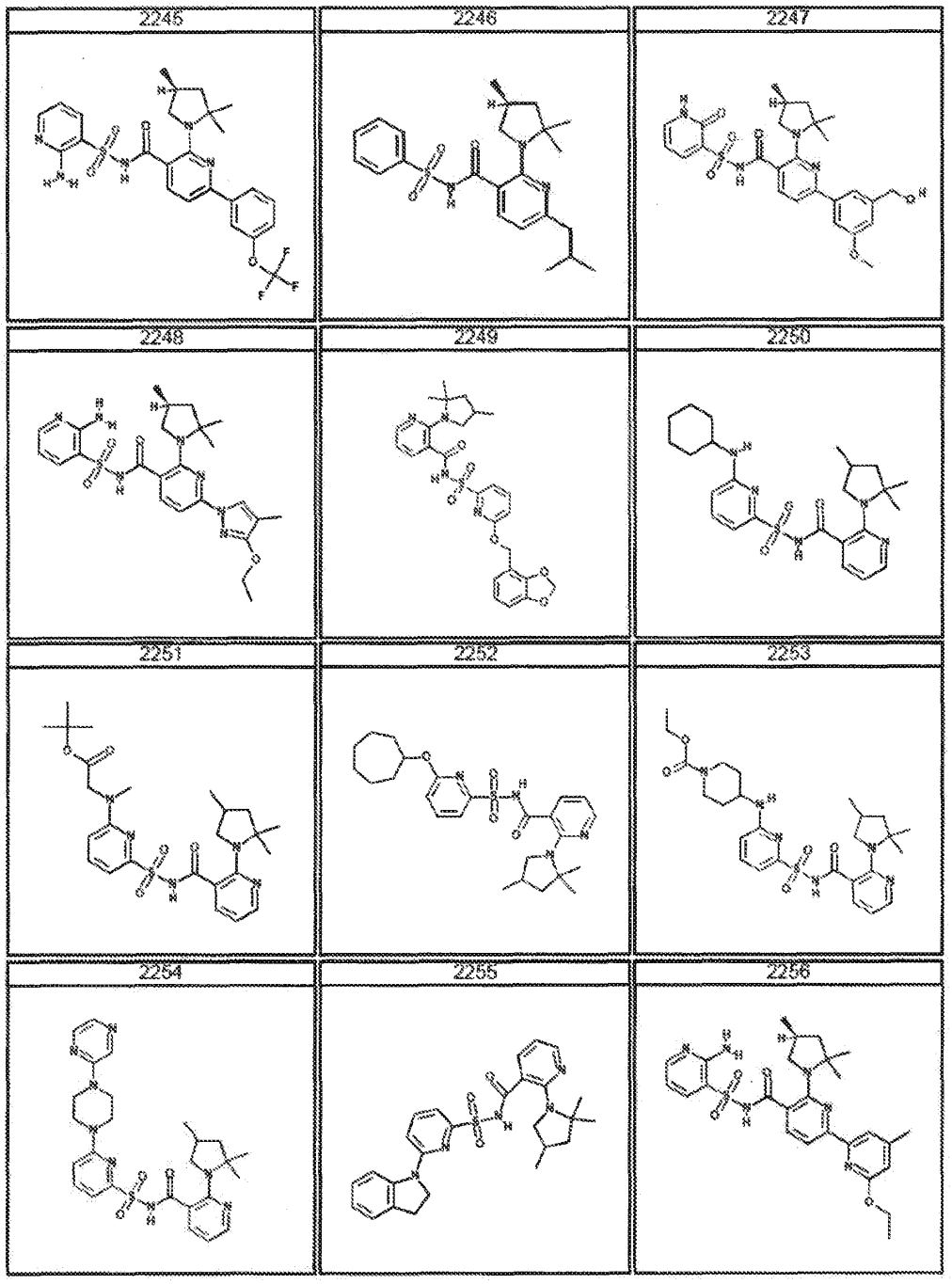

2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196

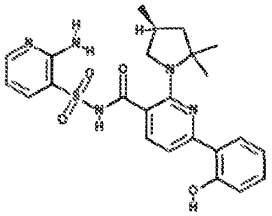
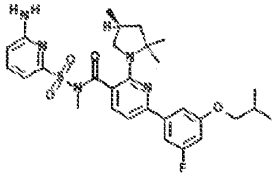
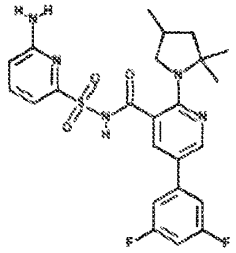
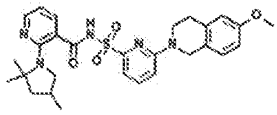
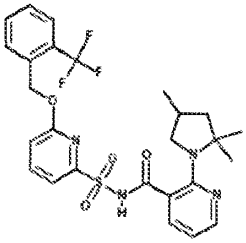
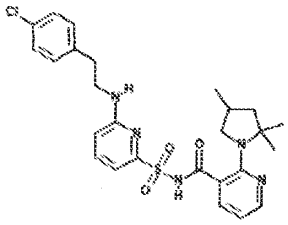
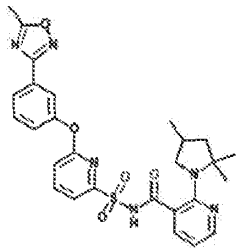
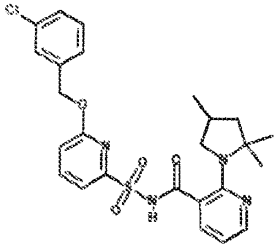
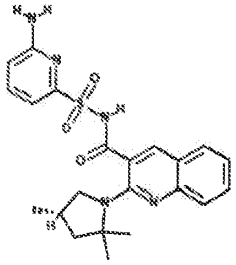
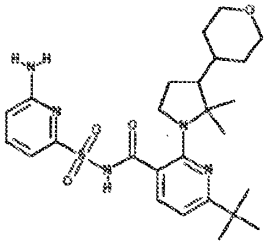
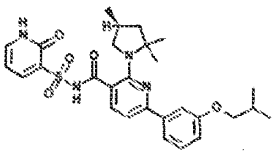
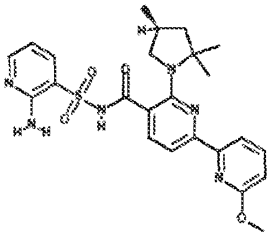

2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208

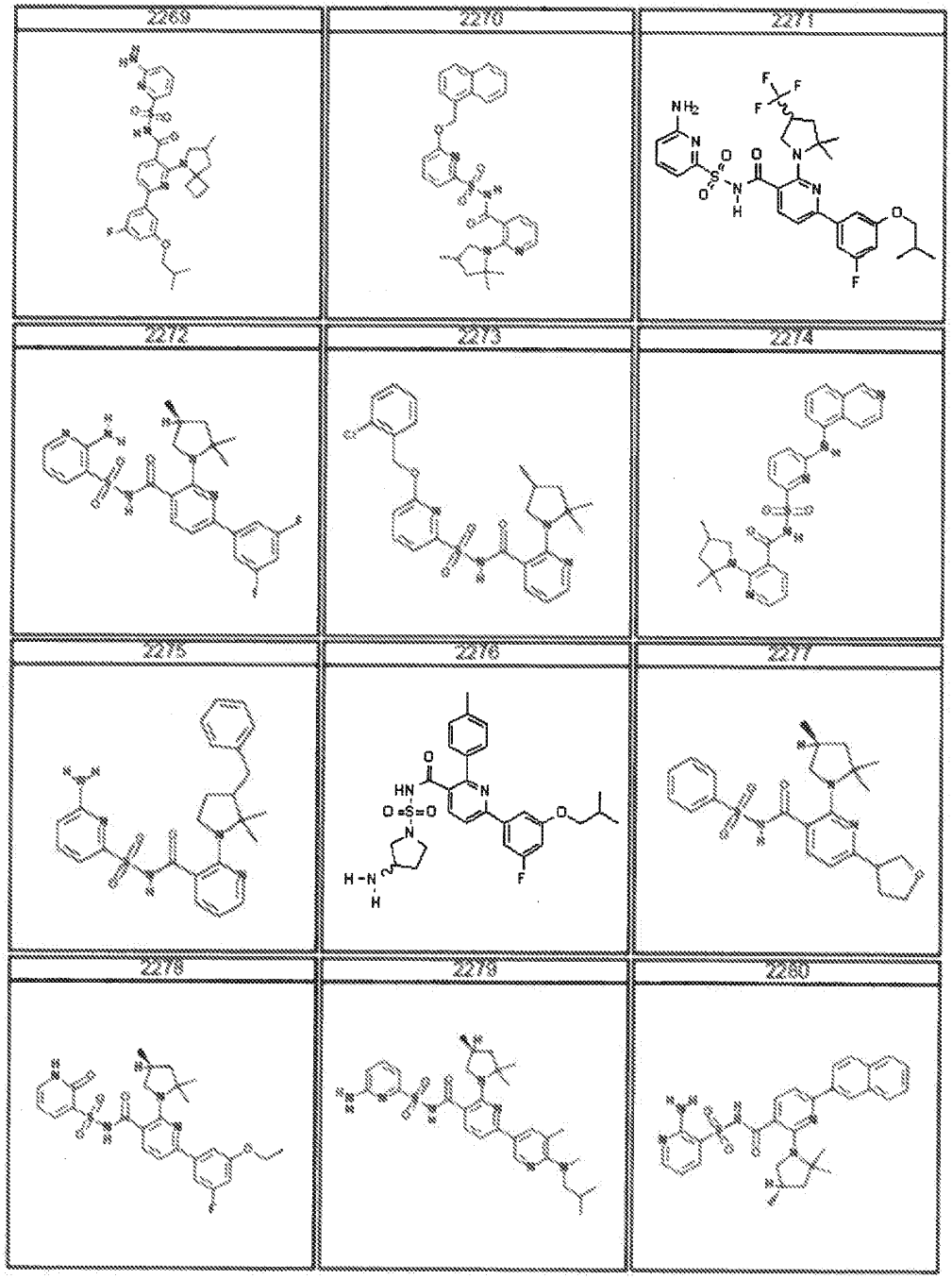
2209	2210	2211
		
2212	2213	2214
		
2215	2216	2217
		
2218	2219	2220
		

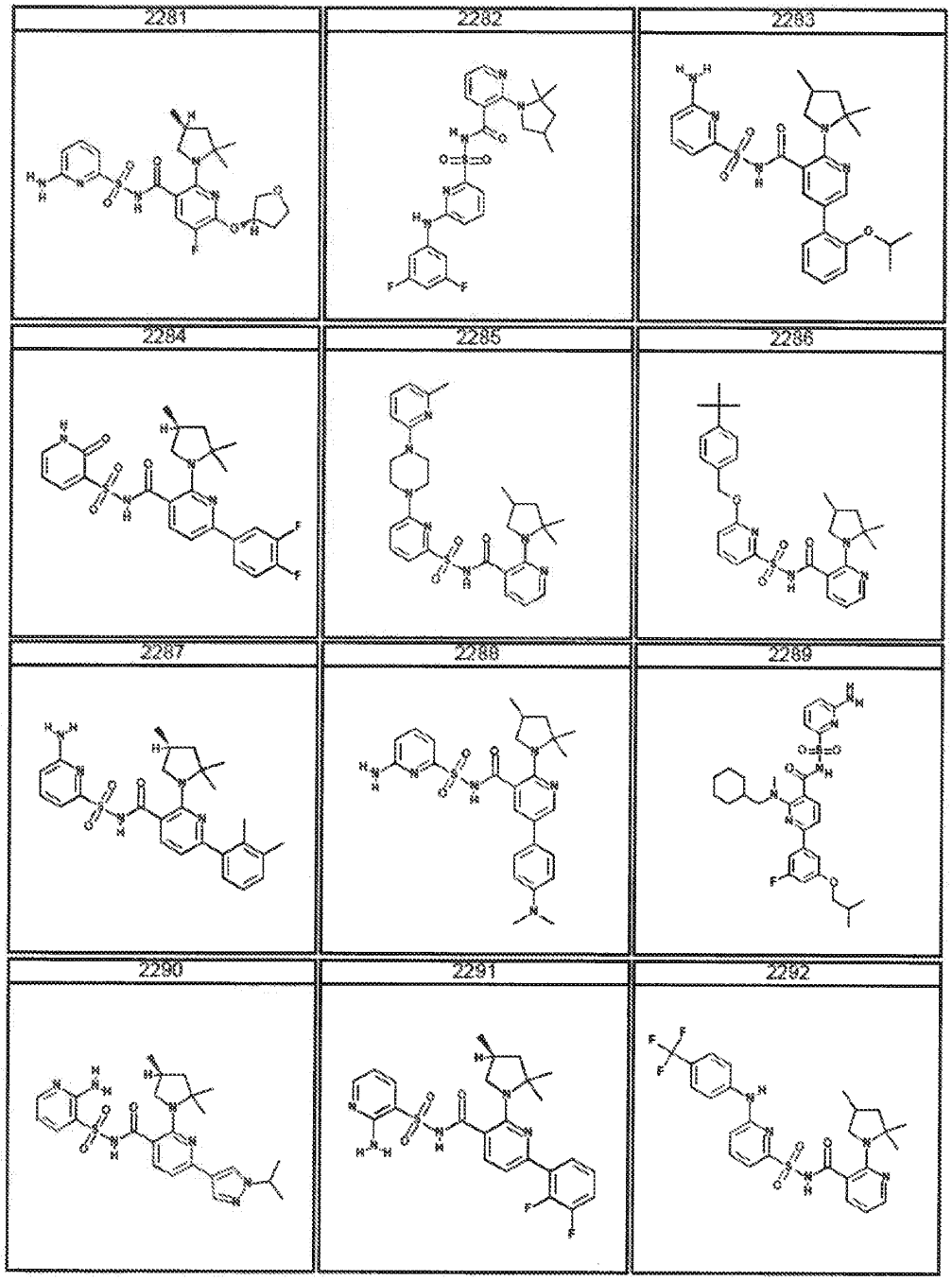
2221	2222	2223
		
2224	2225	2226
		
2227	2228	2229
		
2230	2231	2232
		

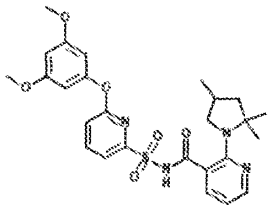
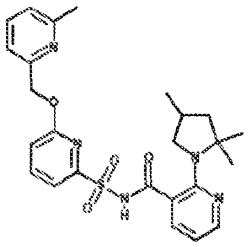
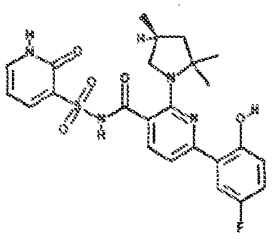
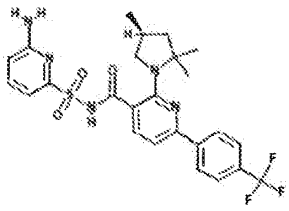
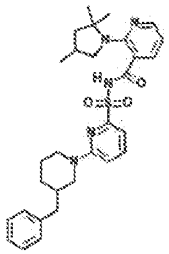
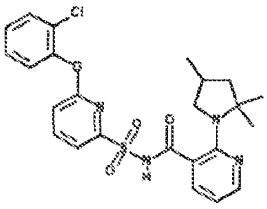
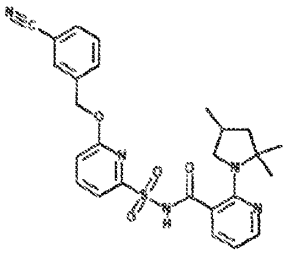
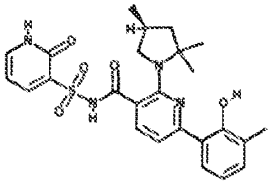
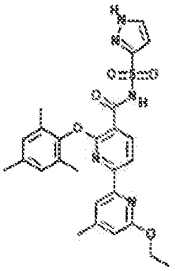
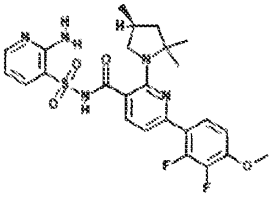
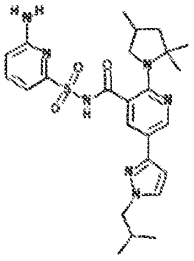
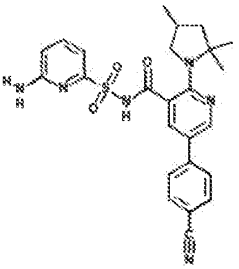
2233	2234	2235
		
2236	2237	2238
		
2239	2240	2241
		
2242	2243	2244
		

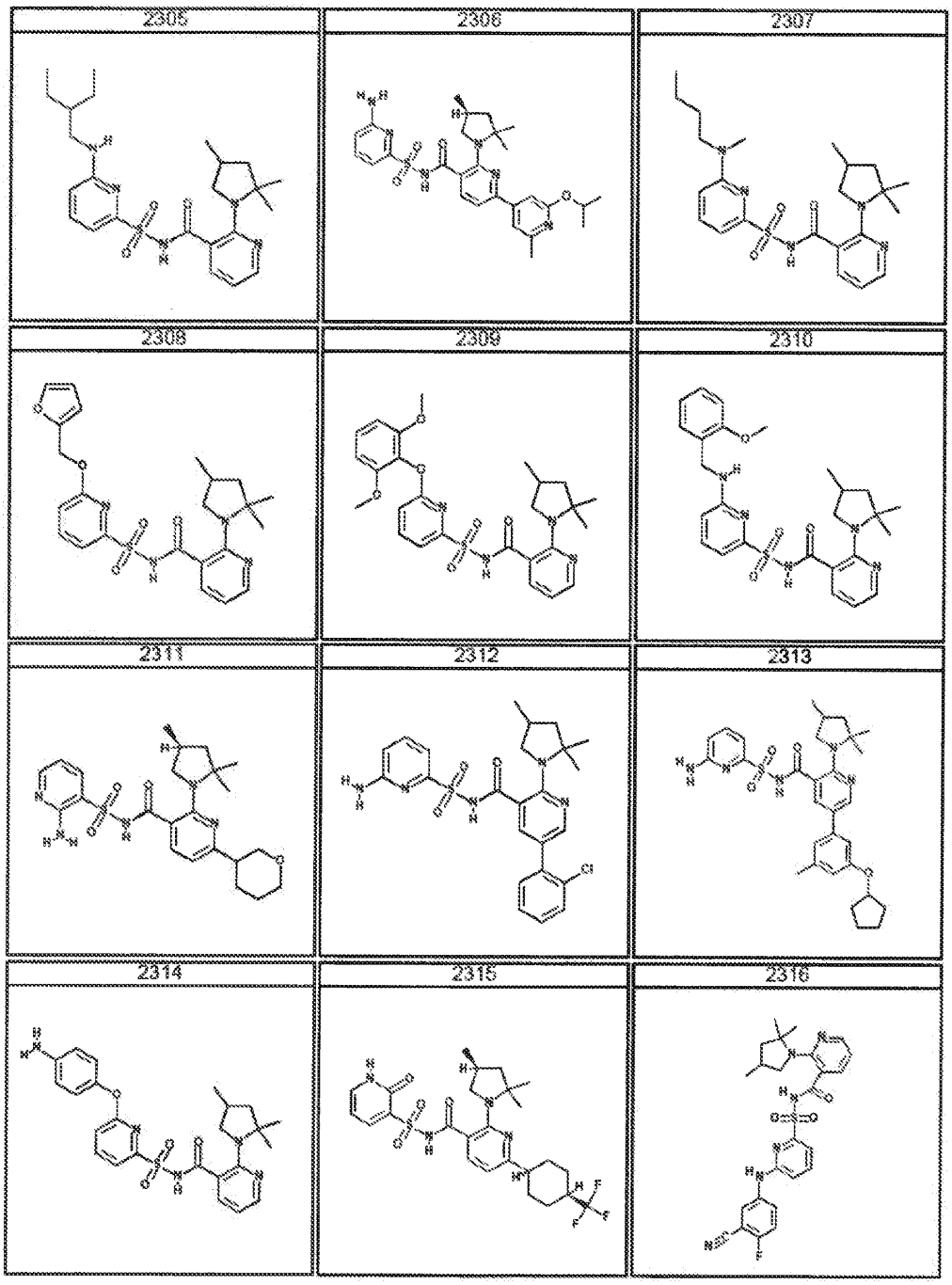

2245
2246
2247
2248
2249
2250
2251
2252
2253
2254
2255
2256

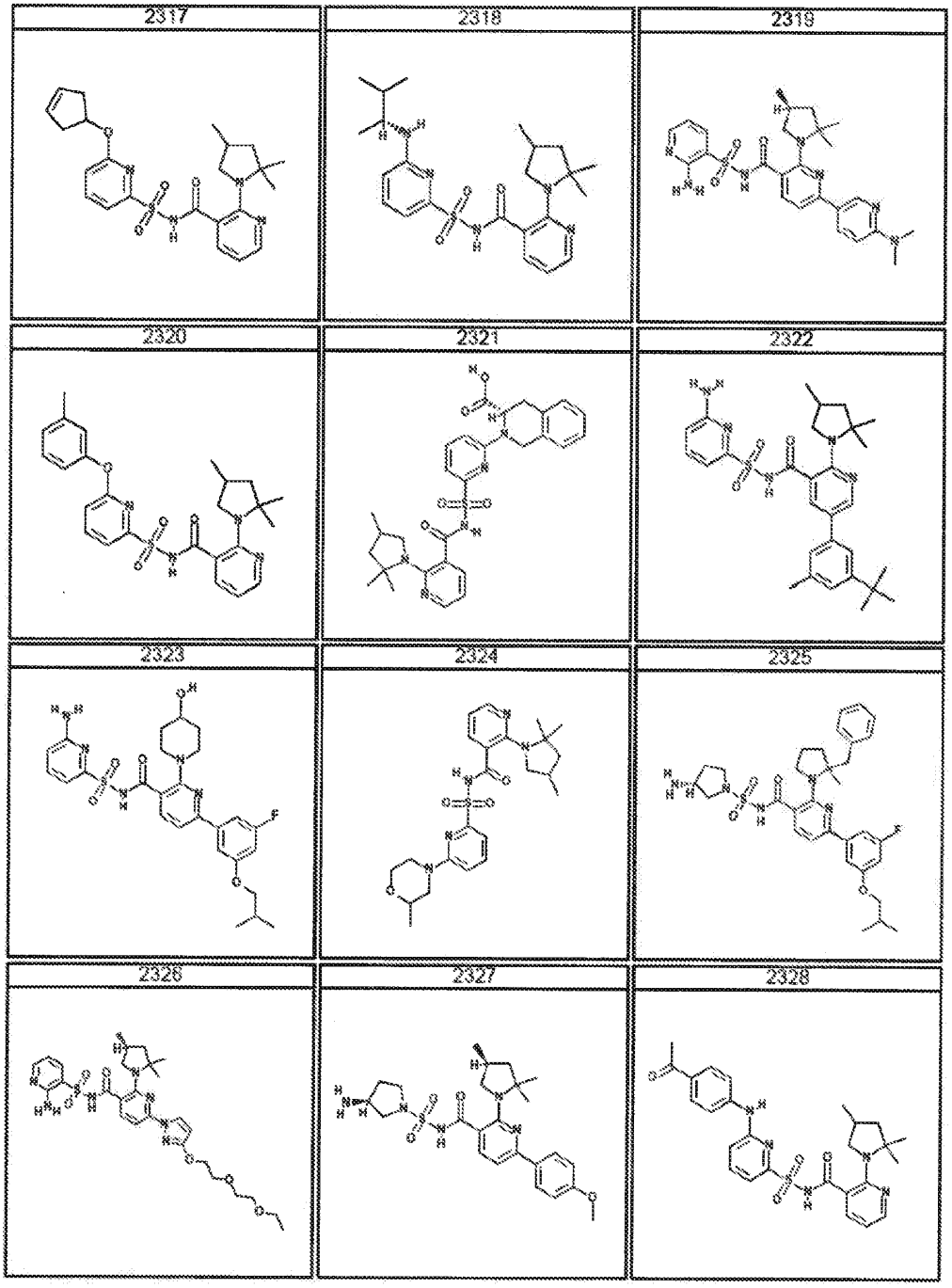
2257	2258	2259
		
2260	2261	2262
		
2263	2264	2265
		
2266	2267	2268
		

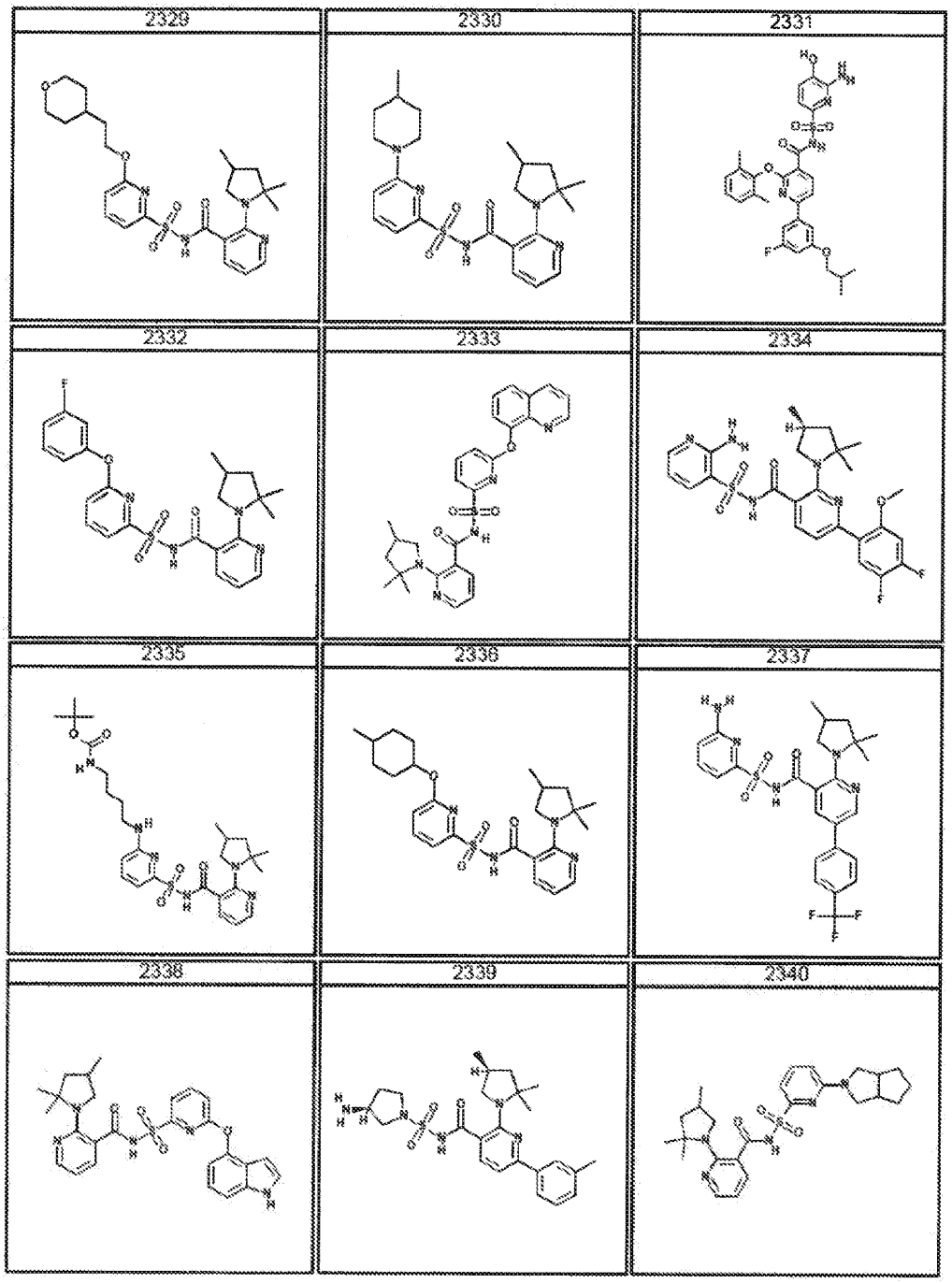

2269
2270
2271
2272
2273
2274
2275
2276
2277
2278
2279
2280

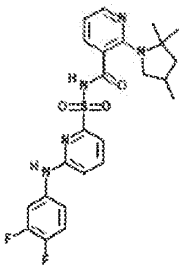
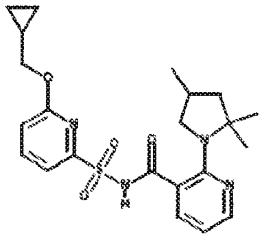
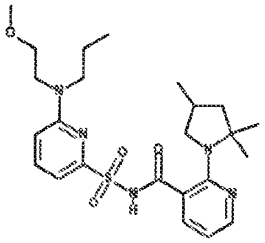
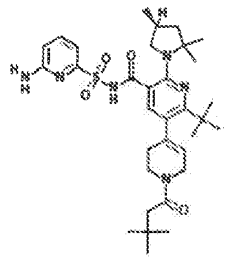
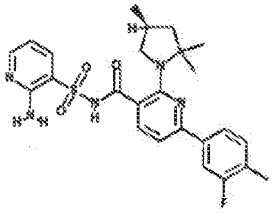
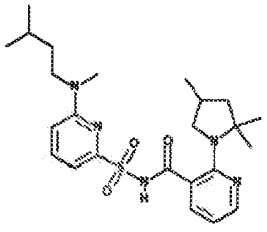
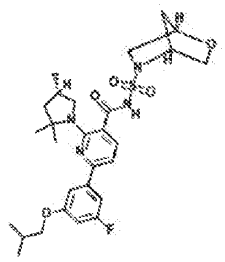
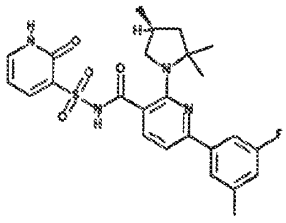
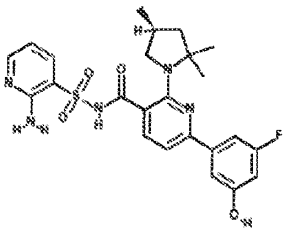
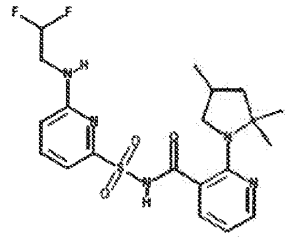
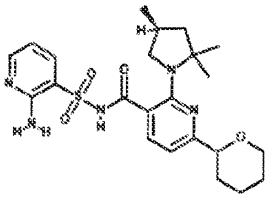
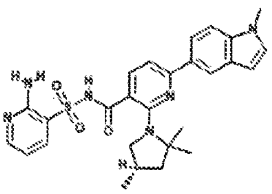

2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292

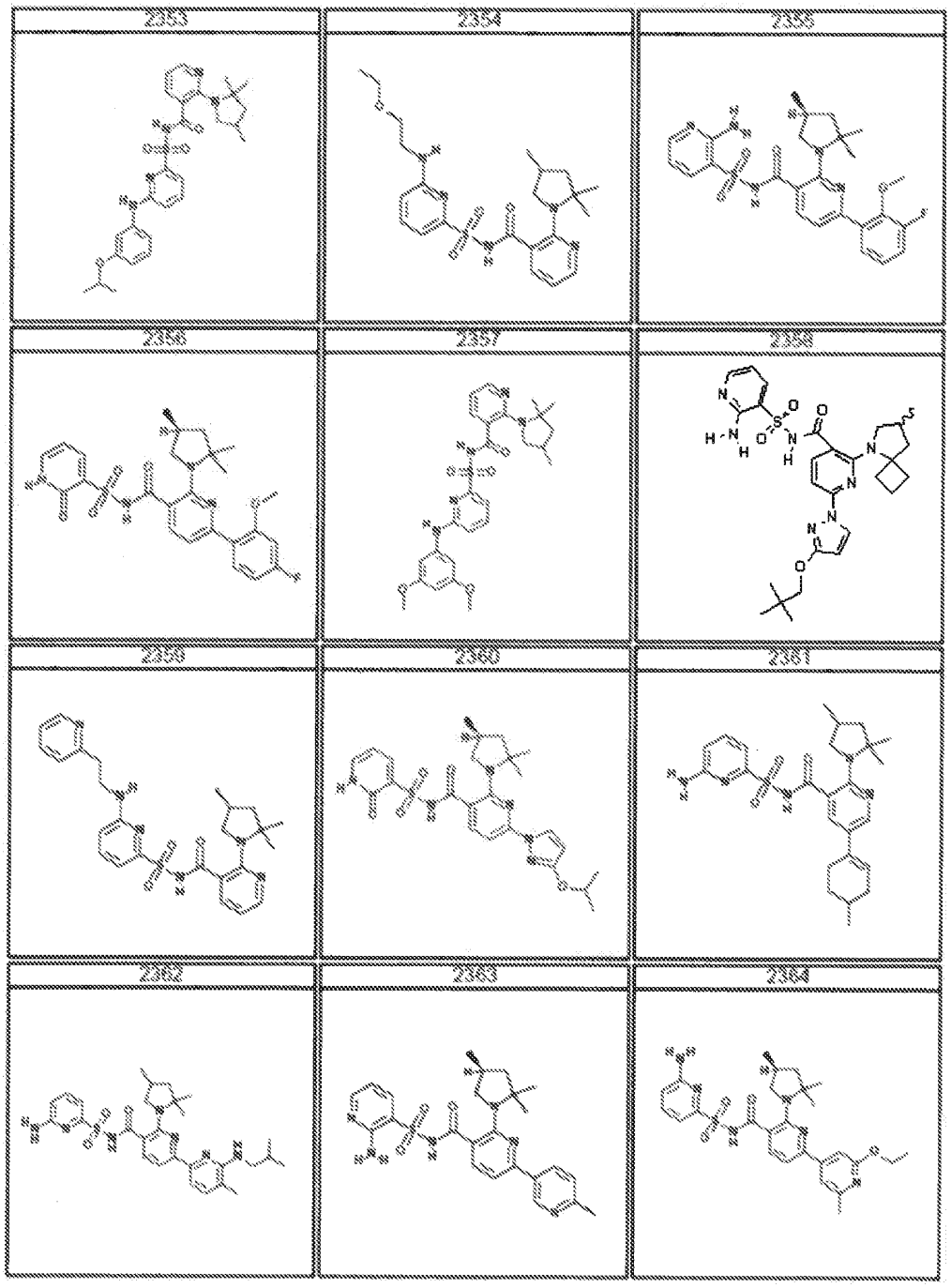
2293	2294	2295
		
2296	**2297**	**2298**
		
2299	**2300**	**2301**
		
2302	**2303**	**2304**
		

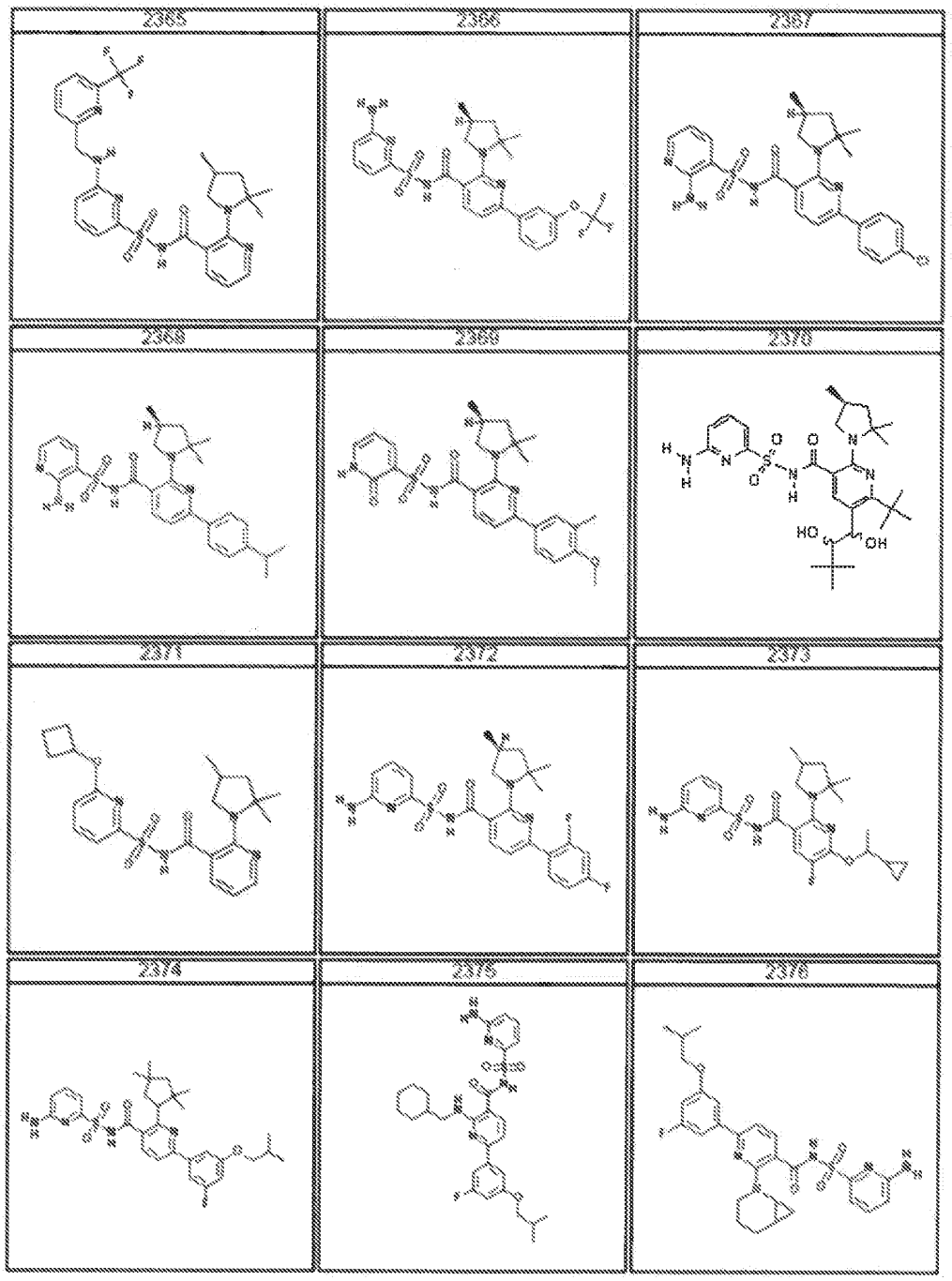

2305
2306
2307
2308
2309
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316

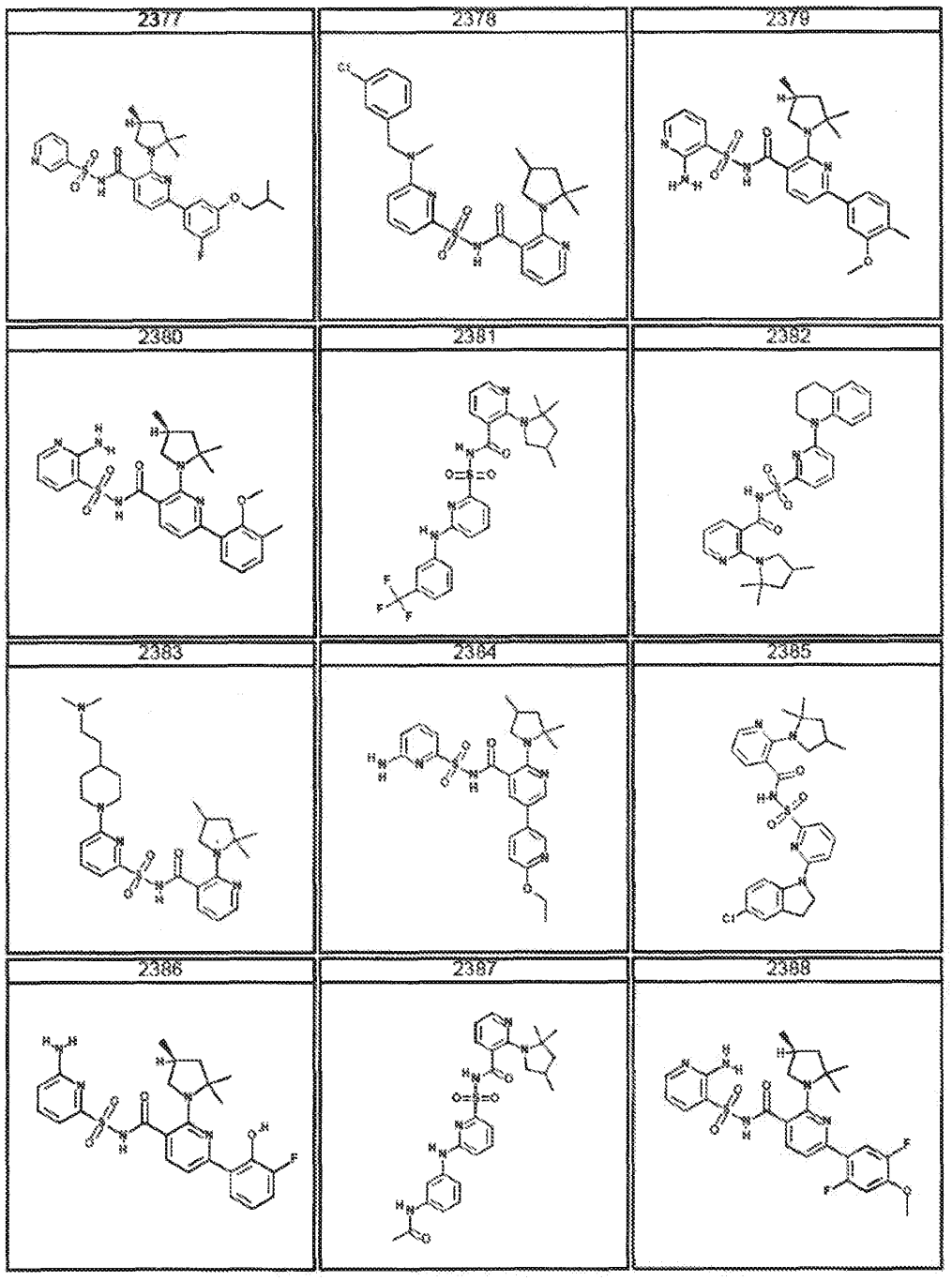

2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328

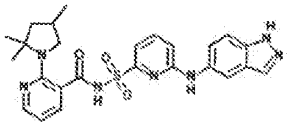
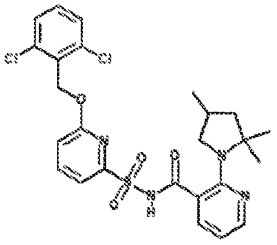
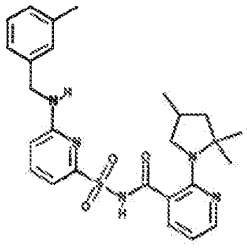
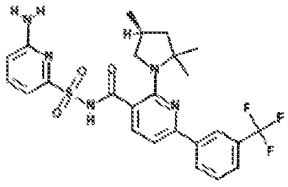
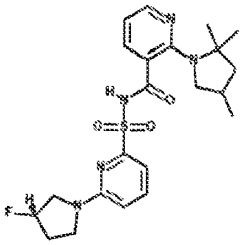
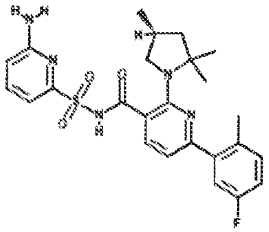
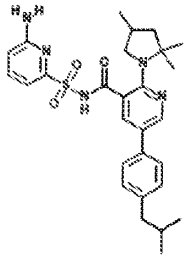
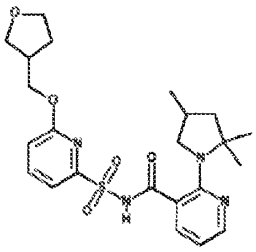
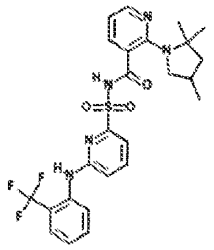
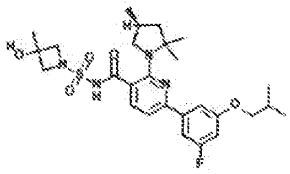
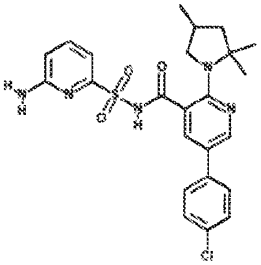
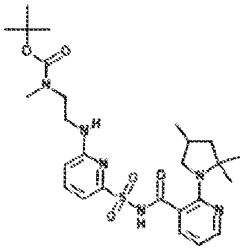

2329
2330
2331
2332
2333
2334
2335
2336
2337
2338
2339
2340

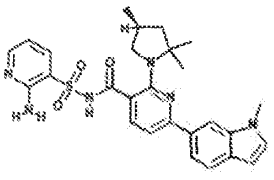
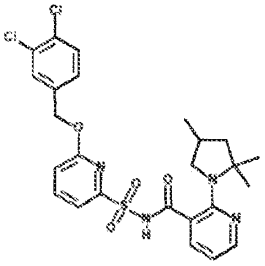
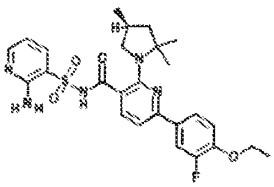
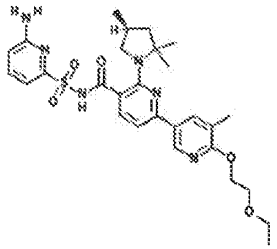
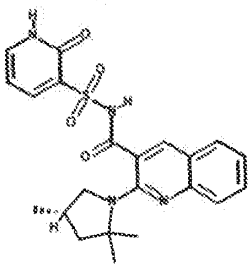
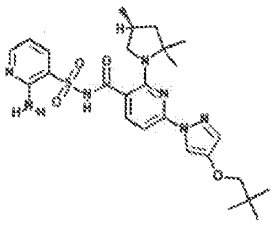
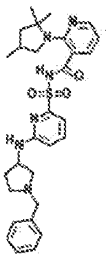
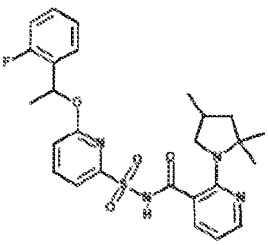
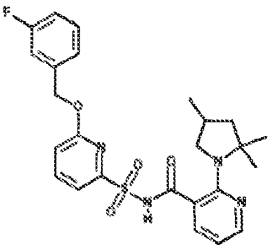
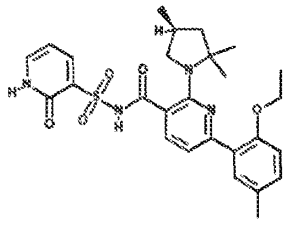
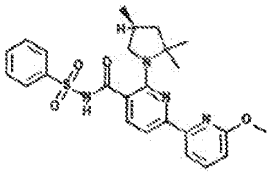
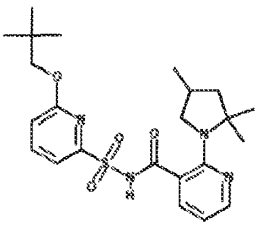
2341	2342	2343
		
2344	**2345**	**2346**
		
2347	**2348**	**2349**
		
2350	**2351**	**2352**
		

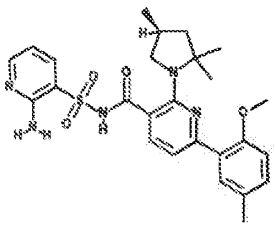
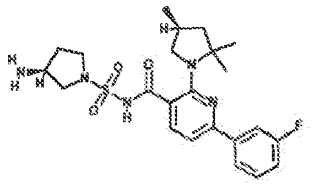
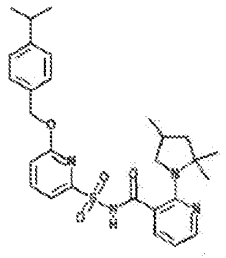
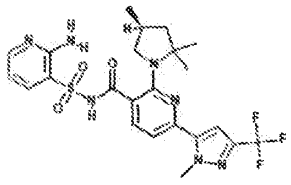
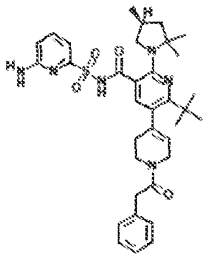
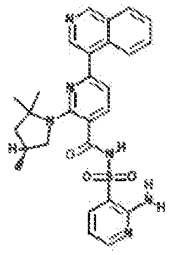
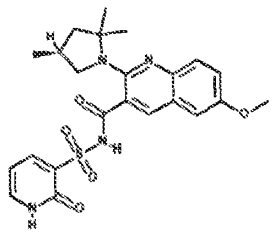
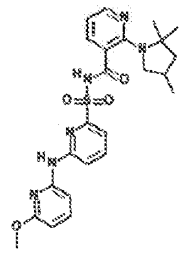
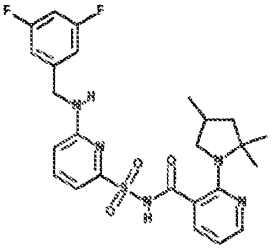
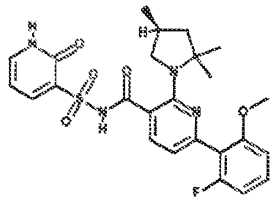
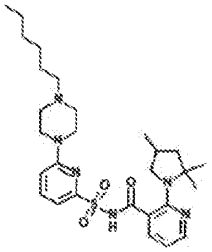
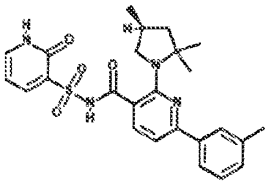

2353
2354
2355
2356
2357
2358
2359
2360
2361
2362
2363
2364

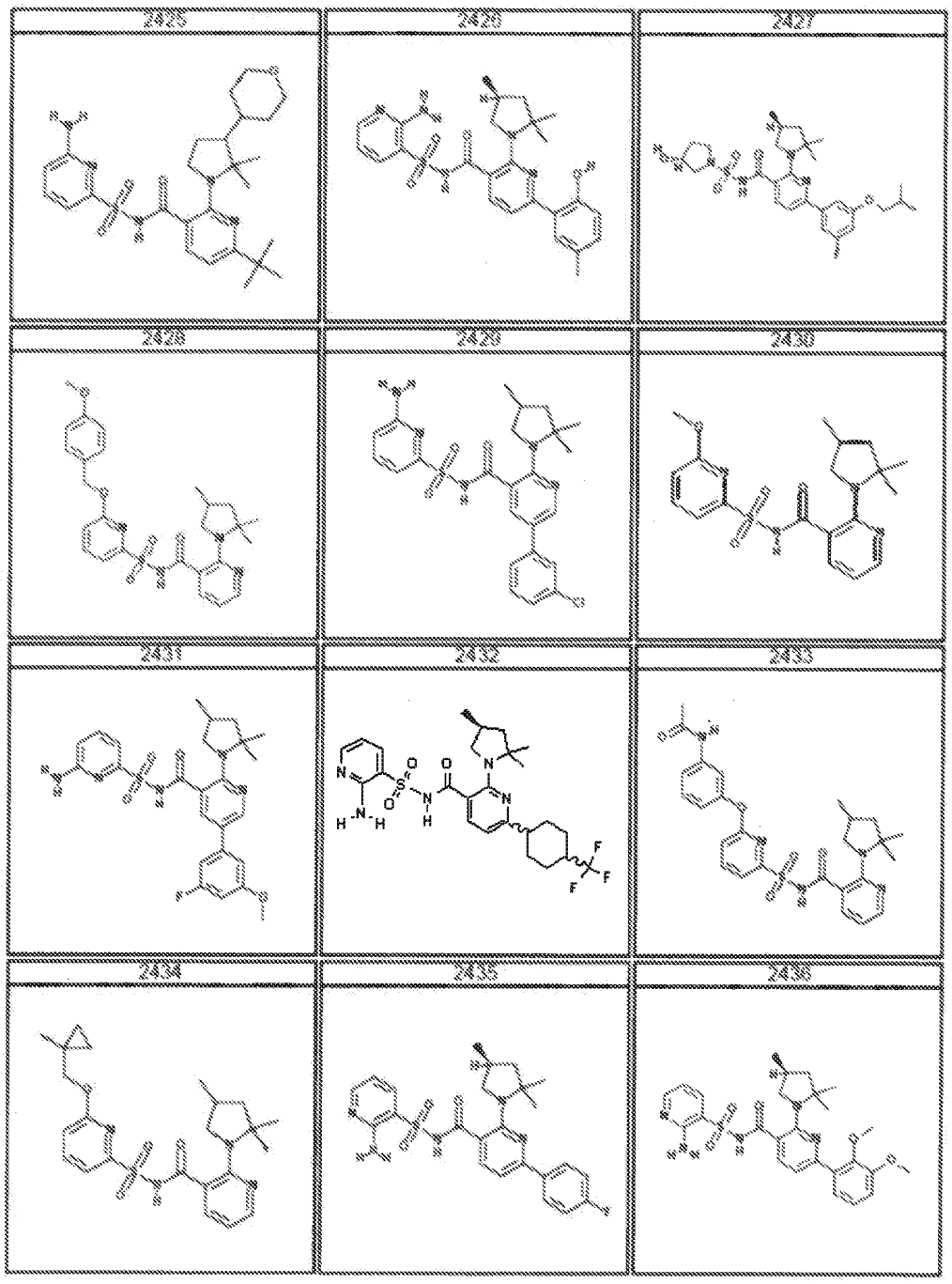

2365
2366
2367
2368
2369
2370
HO
OH
2371
2372
2373
2374
2375
2376

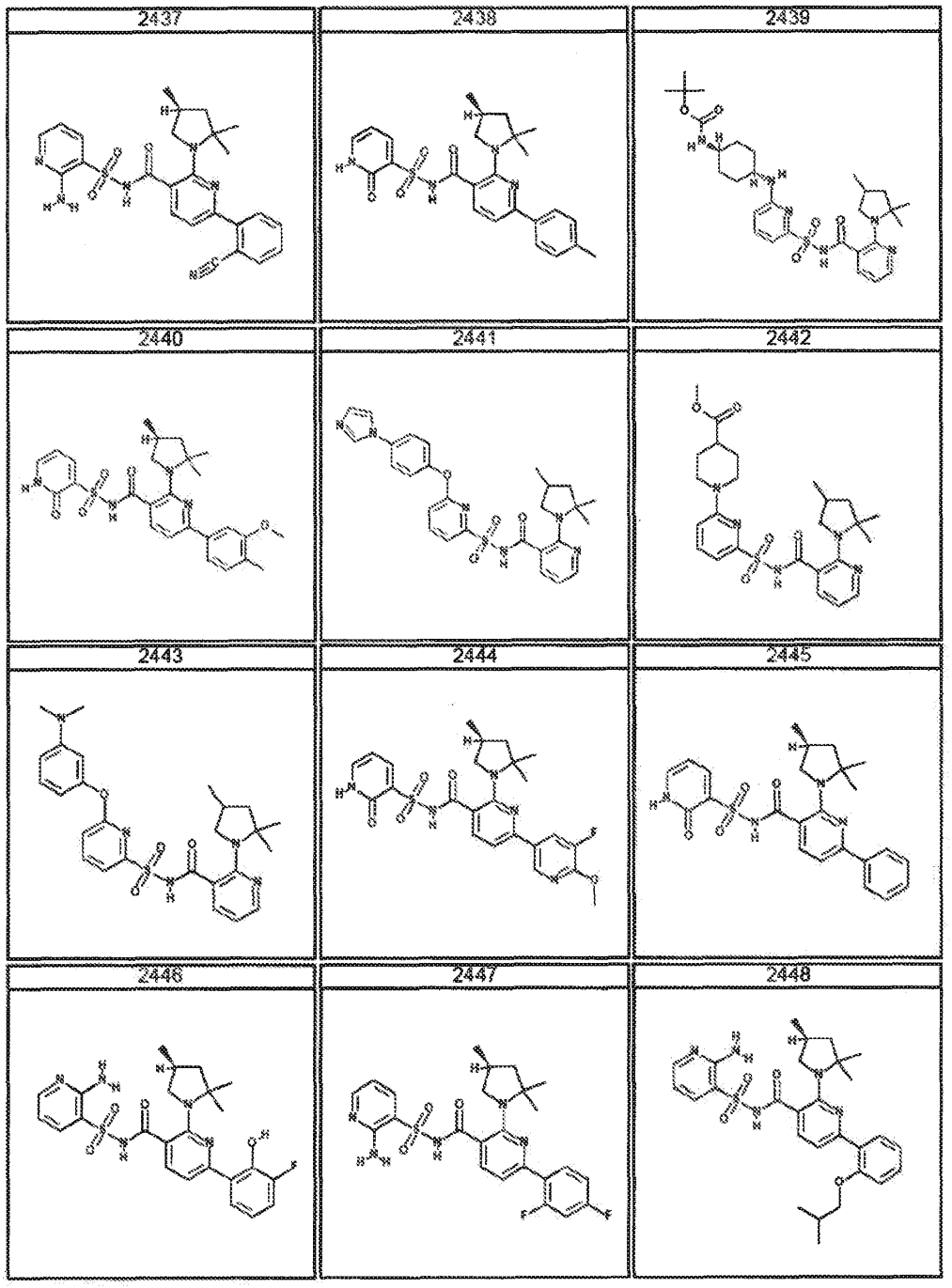

2377
2378
2379
2380
2381
2382
2383
2384
2385
2386
2387
2388

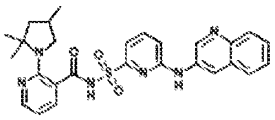
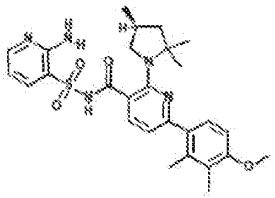
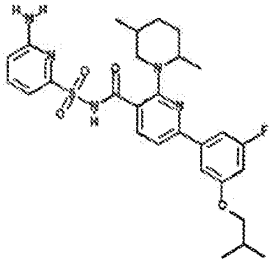
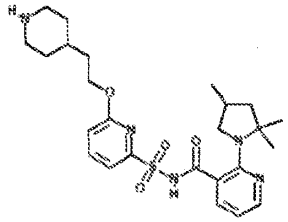
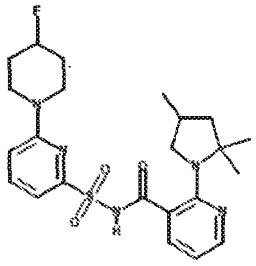
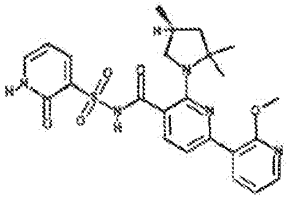
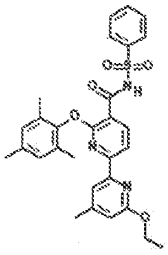
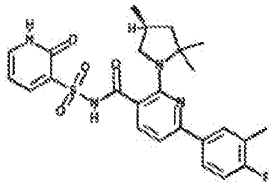
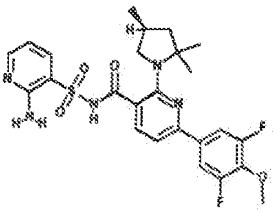
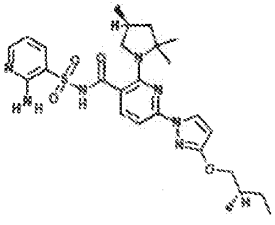
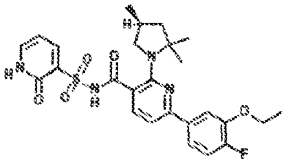
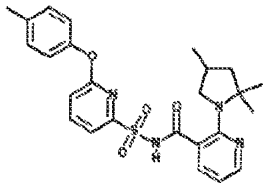
2389	2390	2391
		
2392	2393	2394
		
2395	2396	2397
		
2398	2399	2400
		

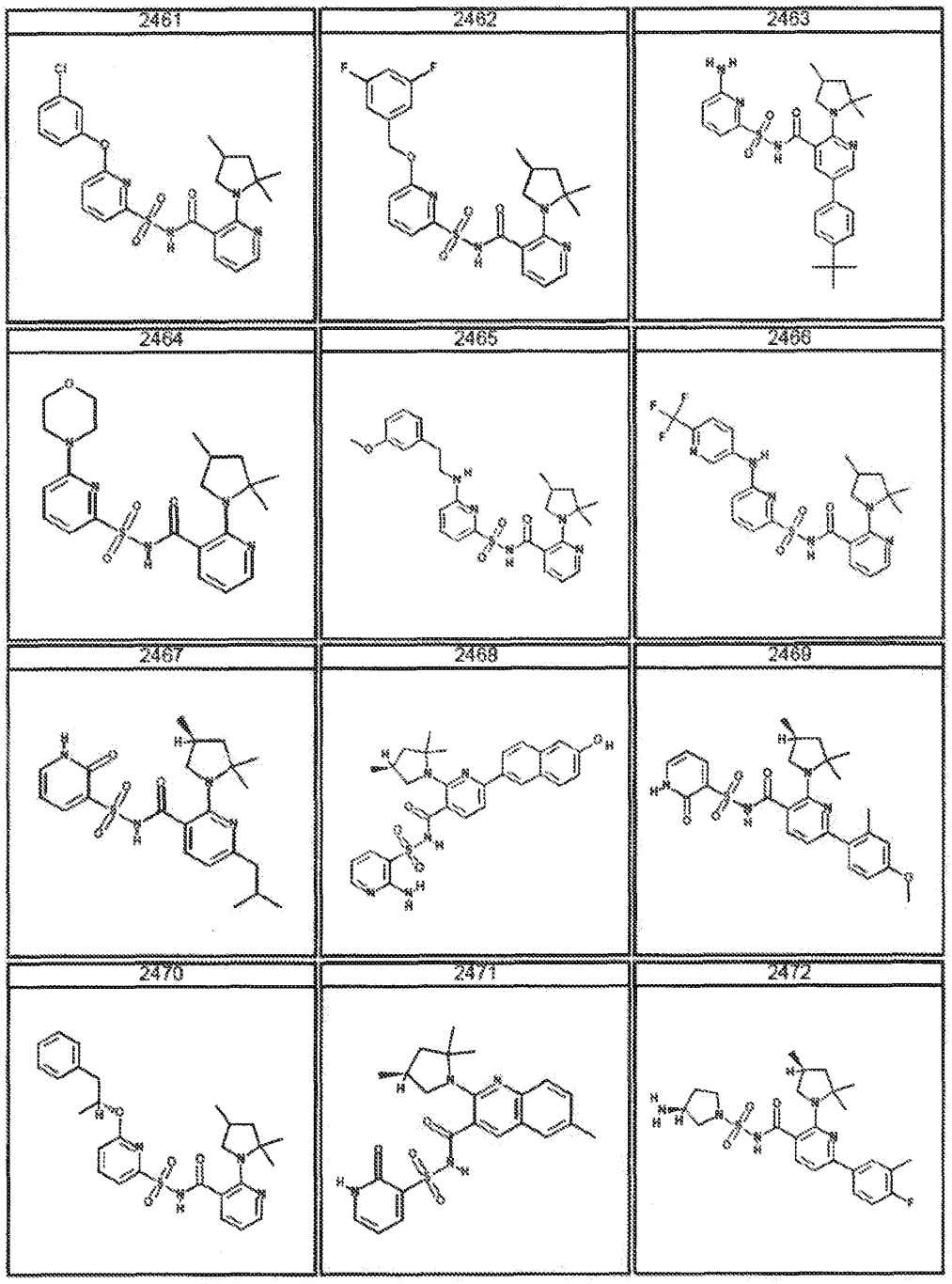
2401	2402	2403
		
2404	2405	2406
		
2407	2408	2409
		
2410	2411	2412
		

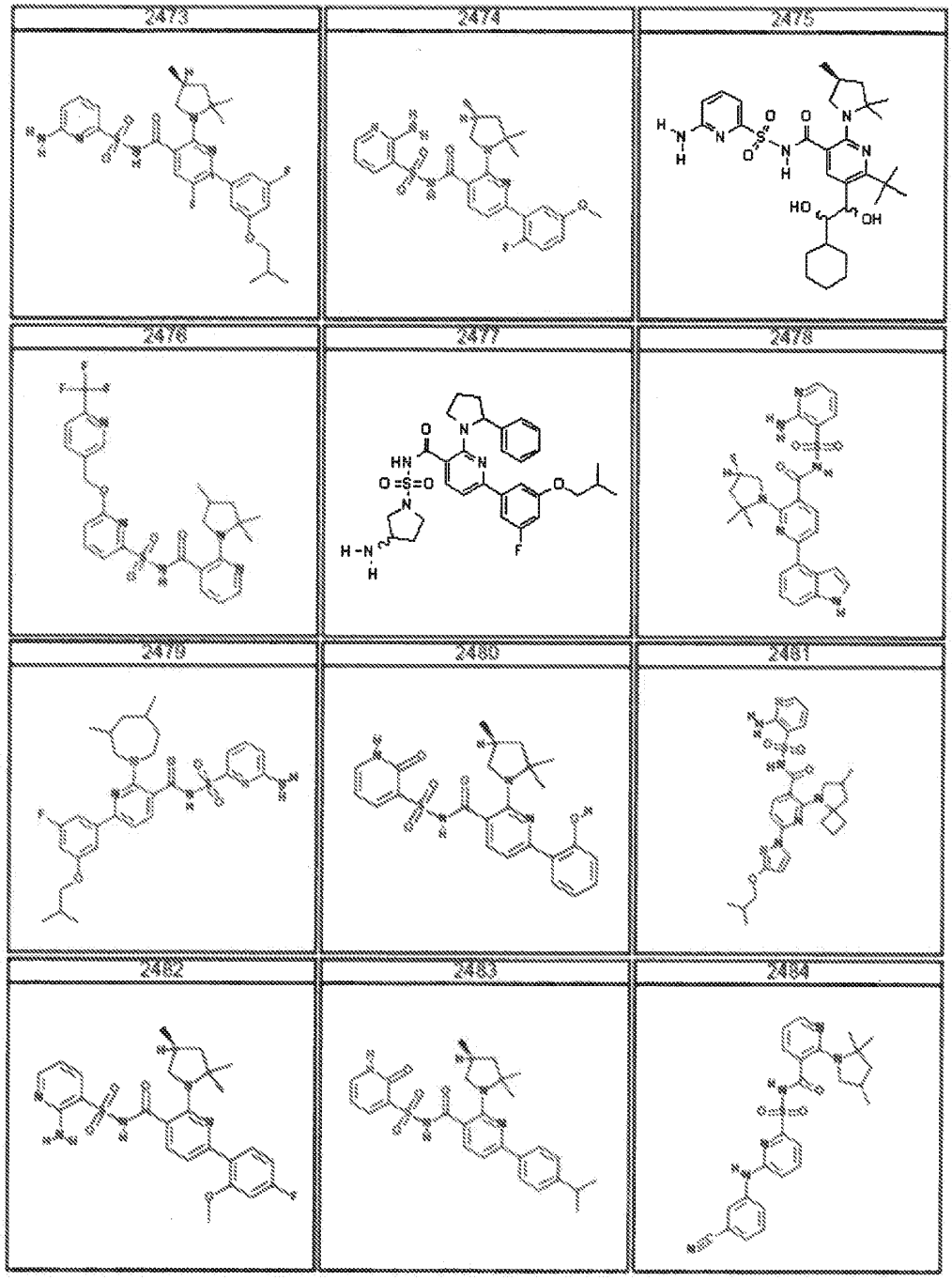
2413	2414	2415
		
2416	**2417**	**2418**
		
2419	**2420**	**2421**
		
2422	**2423**	**2424**
		

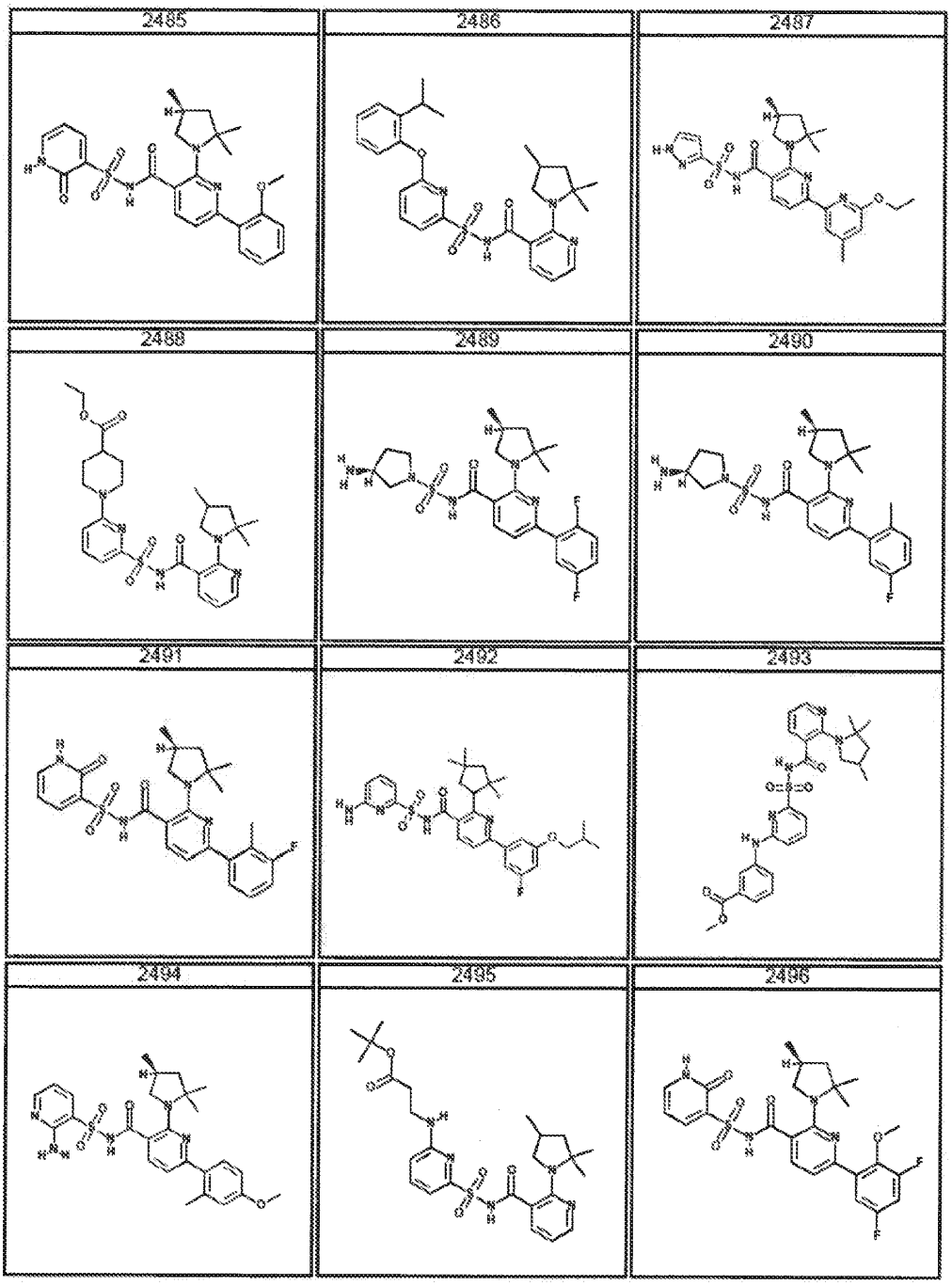

2425
2426
2427
2428
2429
2430
2431
2432
2433
2434
2435
2436

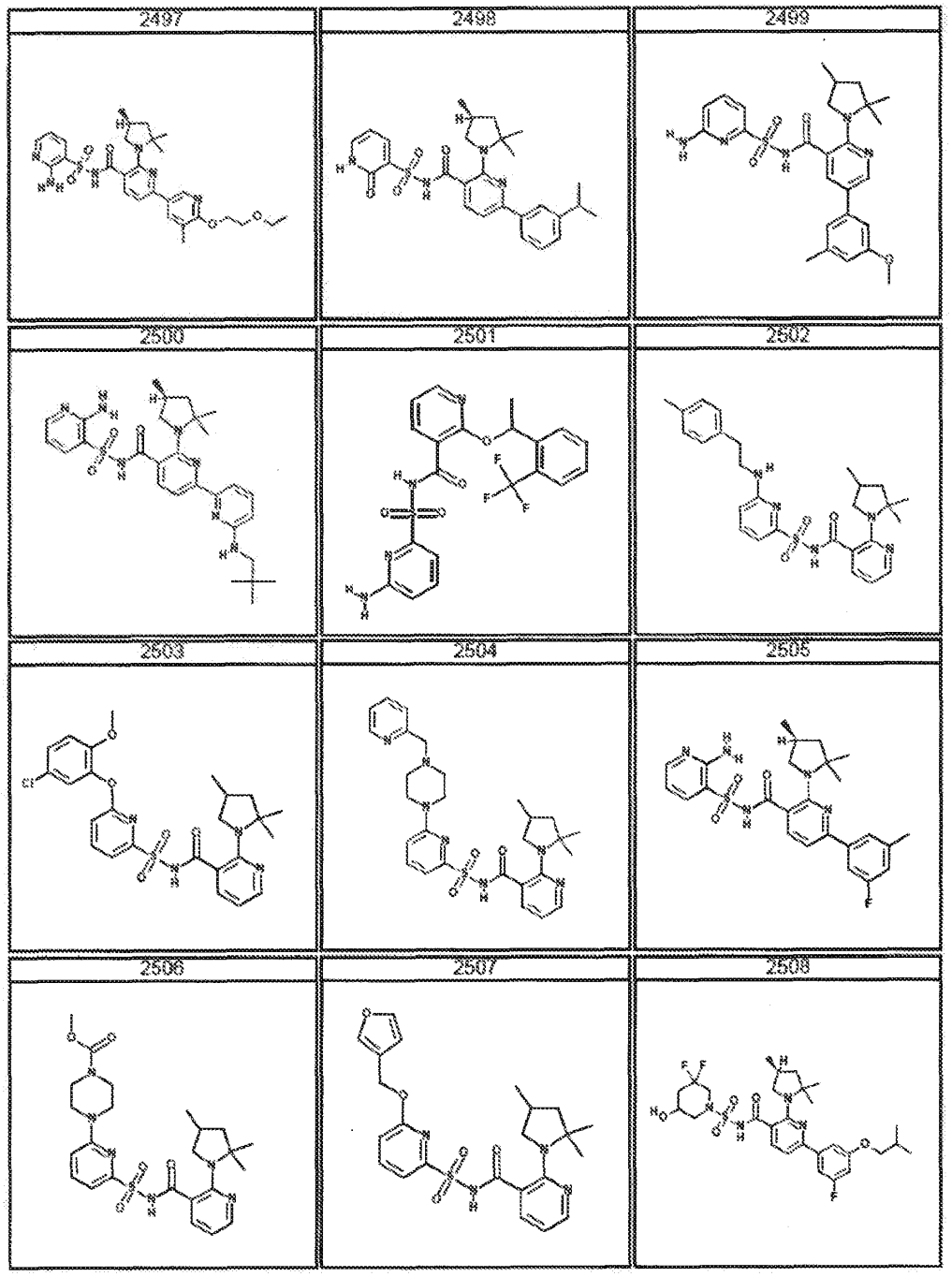

2437
2438
2439
2440
2441
2442
2443
2444
2445
2446
2447
2448

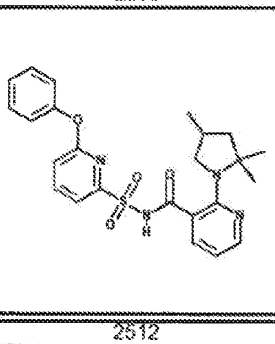
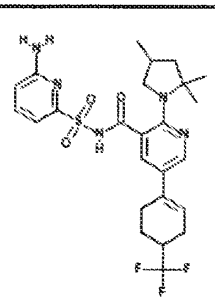
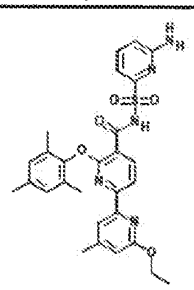
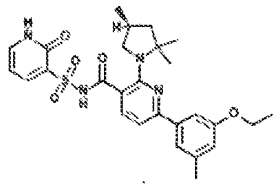
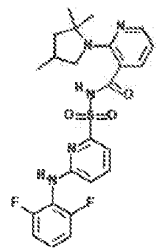
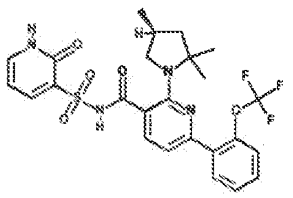
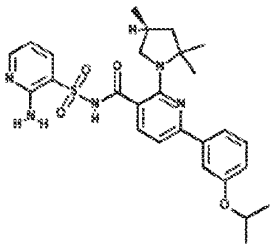
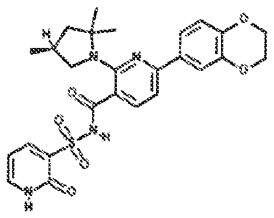
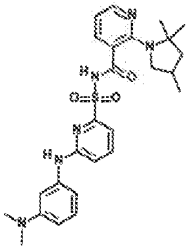
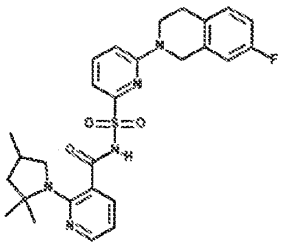
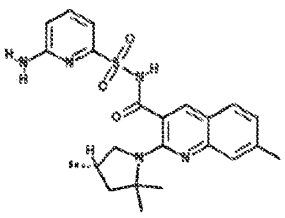
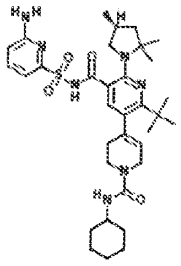
2449	2450	2451
		
2452	2453	2454
		
2455	2456	2457
		
2458	2459	2460
		

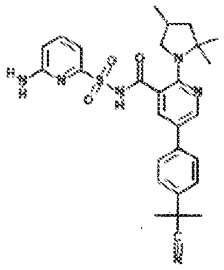
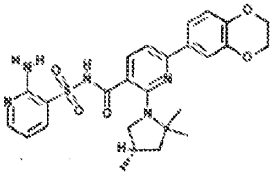
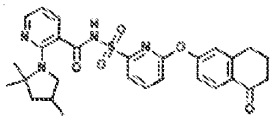
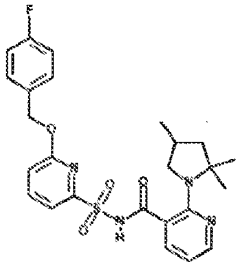
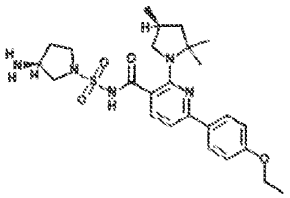
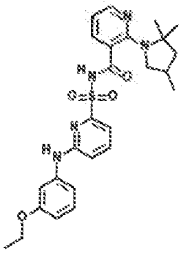
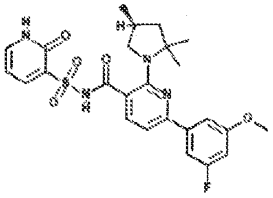
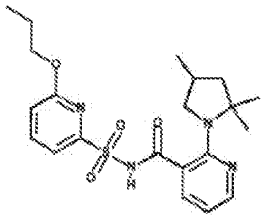
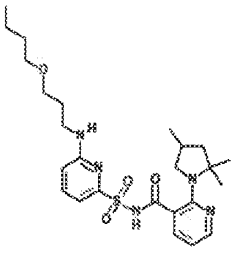
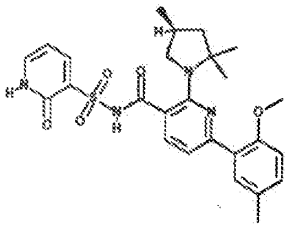
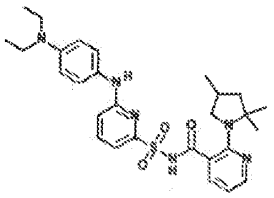
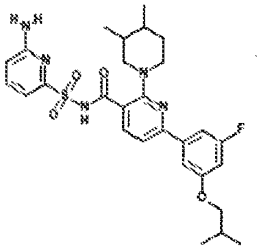

2461
2462
2463
2464
2465
2466
2467
2468
2469
2470
2471
2472

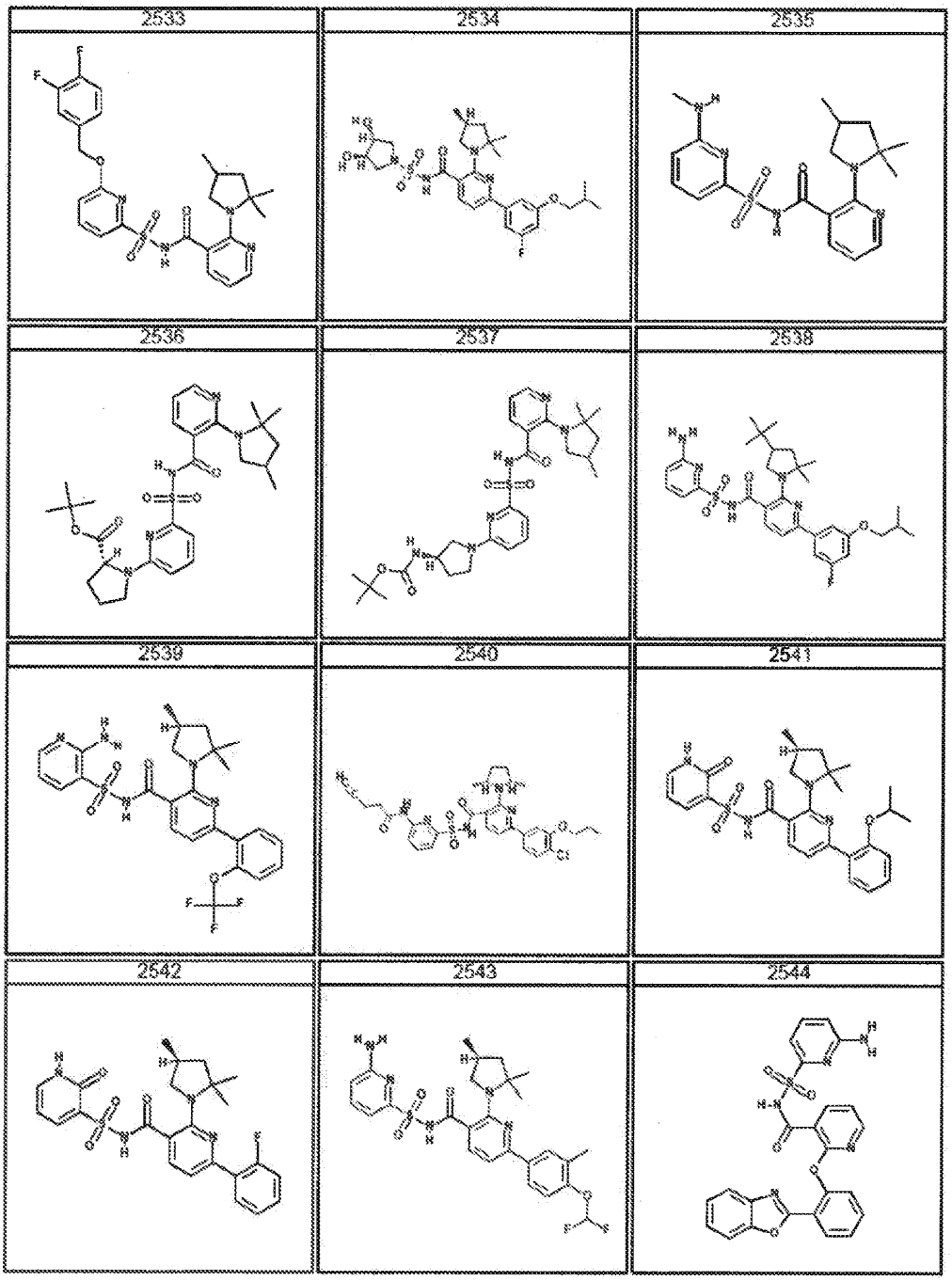

2473
2474
2475
2476
2477
2478
2479
2480
2481
2482
2483
2484

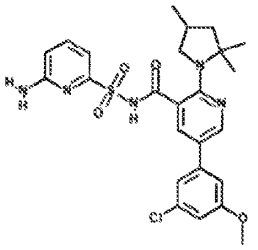
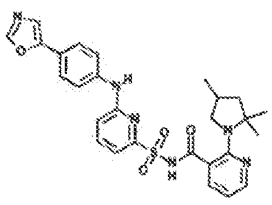
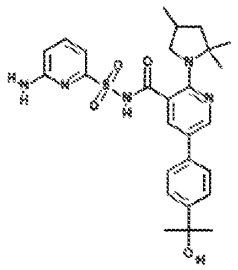
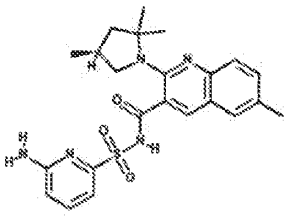
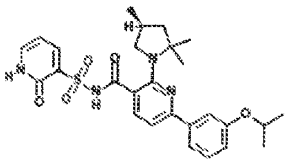
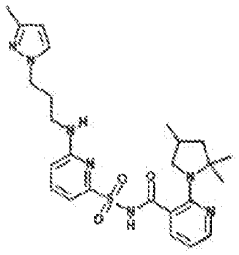
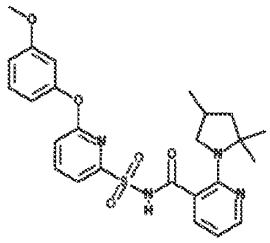
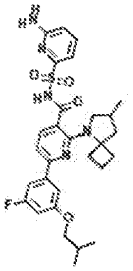
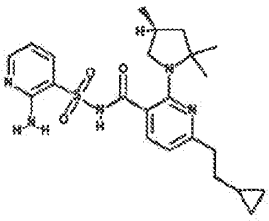
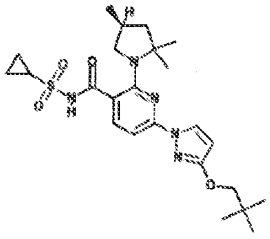
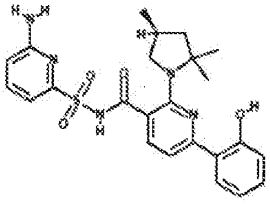
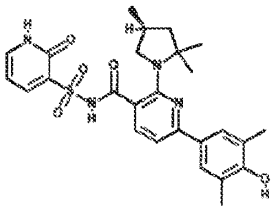

2485
2486
2487
2488
2489
2490
2491
2492
2493
2494
2495
2496

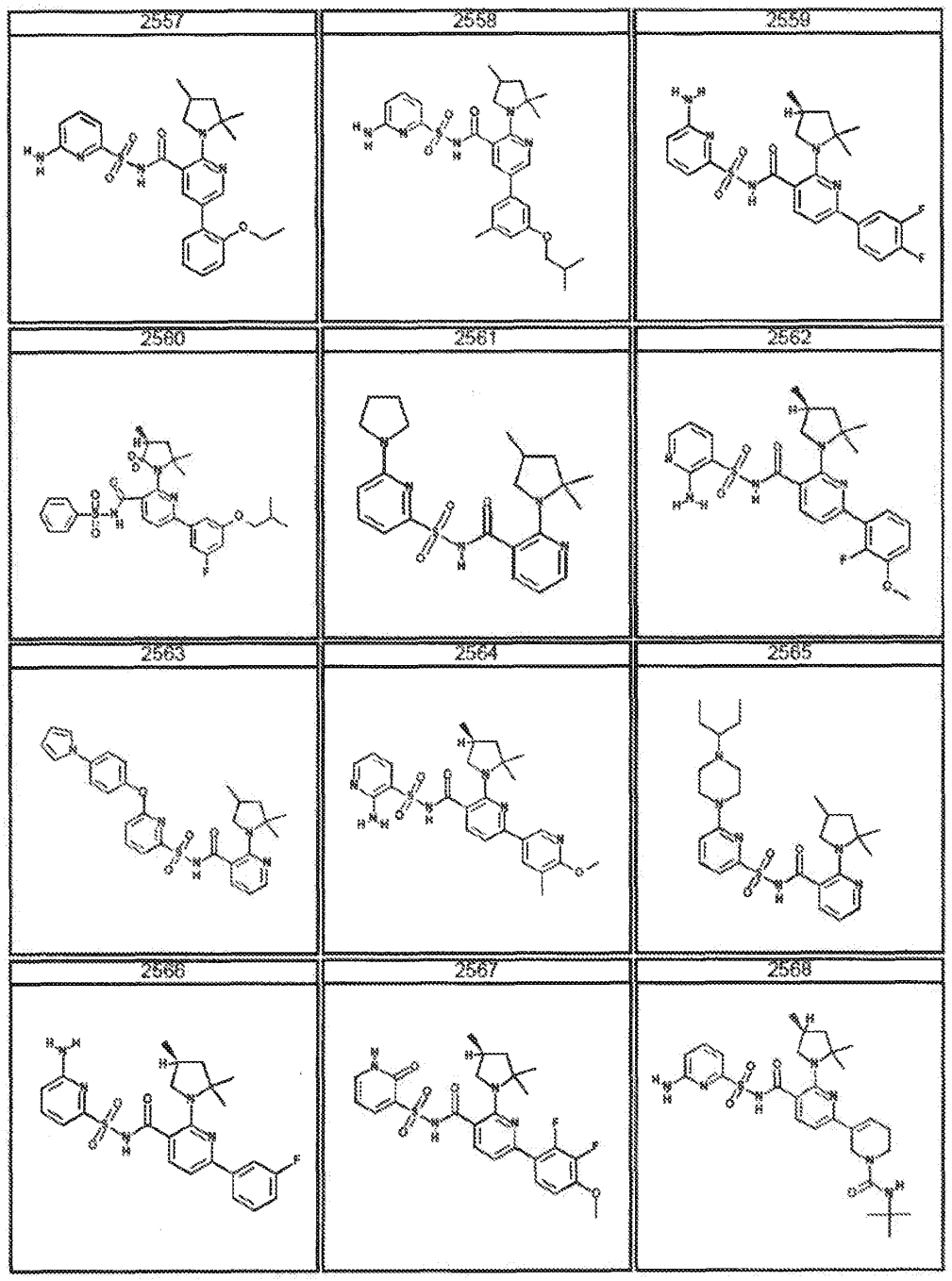

2497
2498
2499
2500
2501
2502
2503
2504
2505
2506
2507
2508

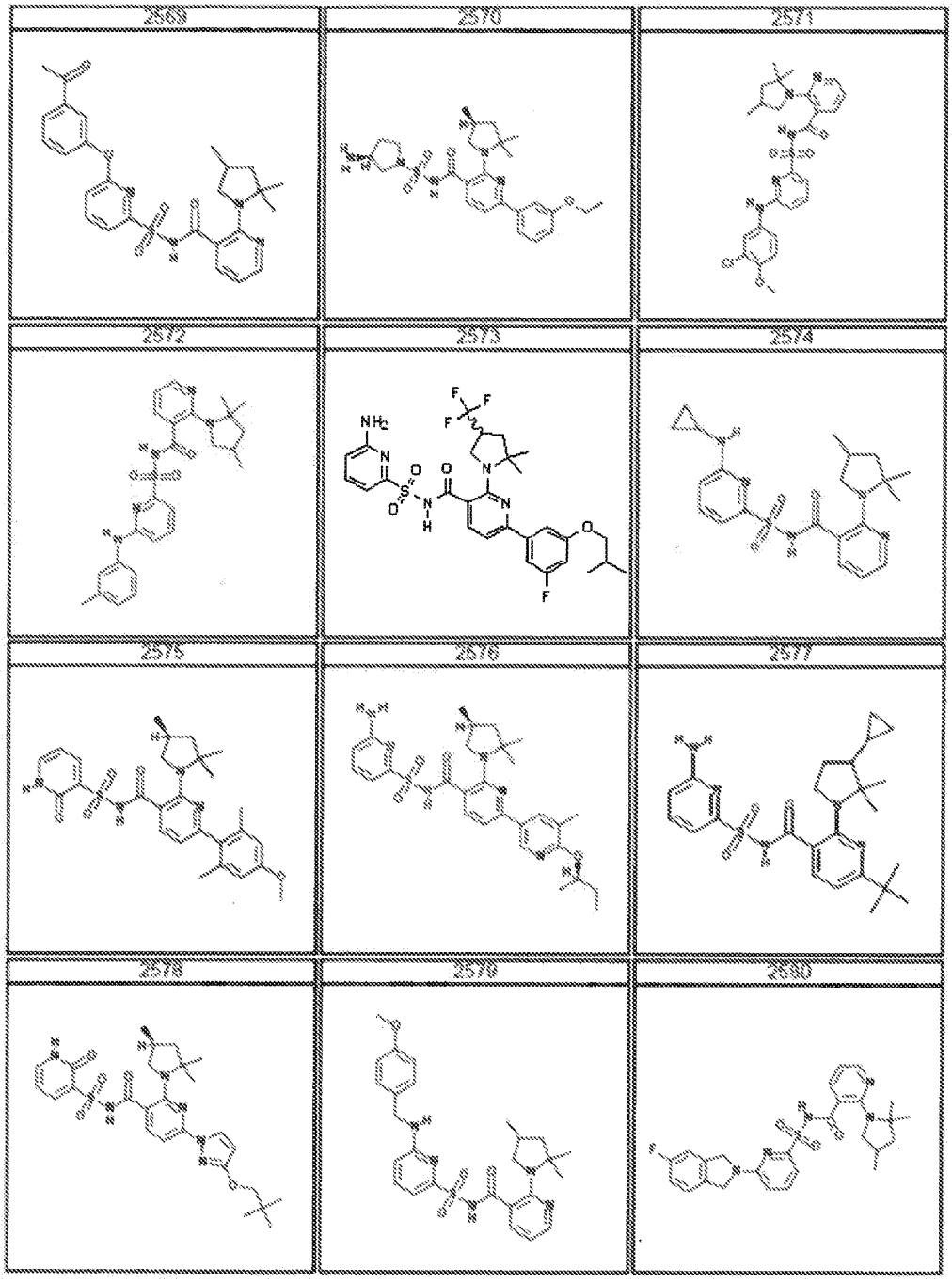
2509	2510	2511
		
2512	2513	2514
		
2515	2516	2517
		
2518	2519	2520
		

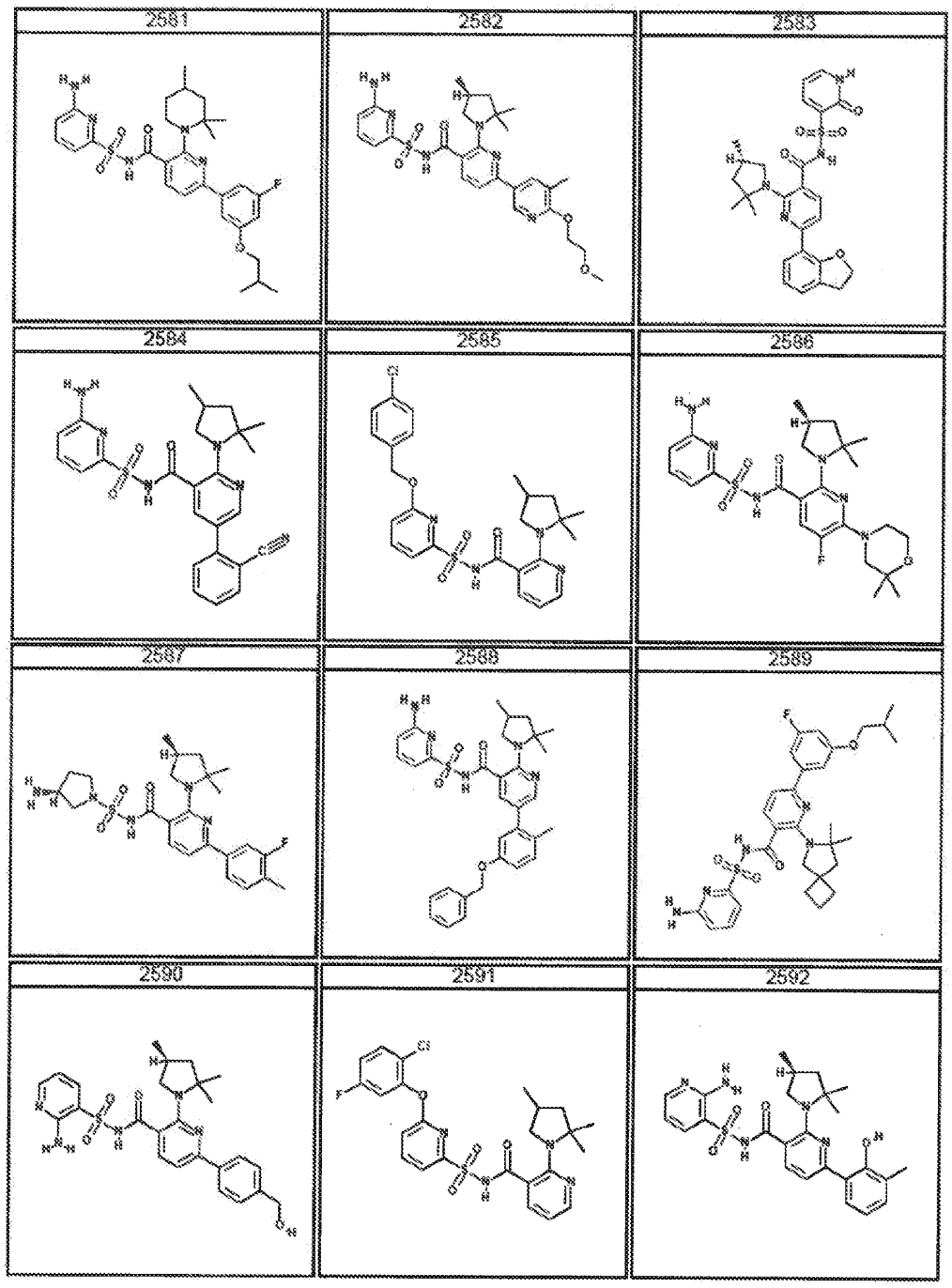
2521	2522	2523
		
2524	2525	2526
		
2527	2528	2529
		
2530	2531	2532
		

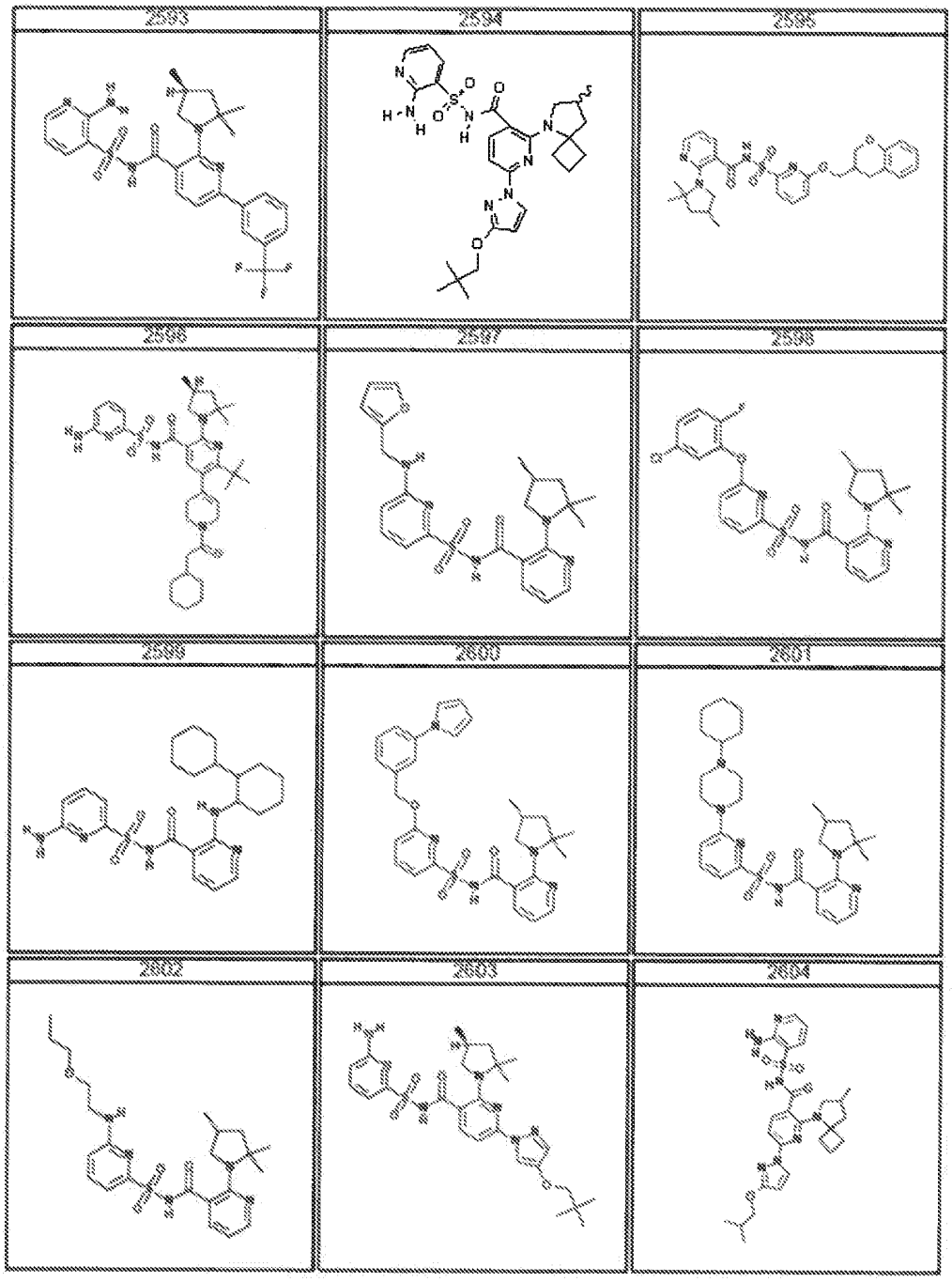

2533
2534
2535
2536
2537
2538
2539
2540
2541
2542
2543
2544

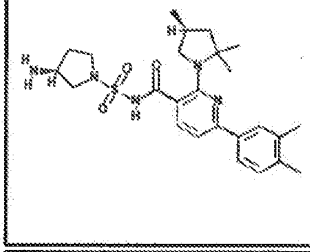
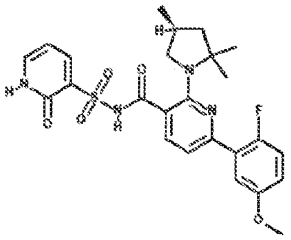
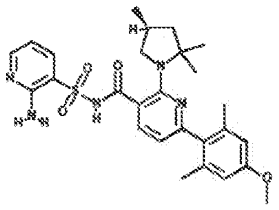
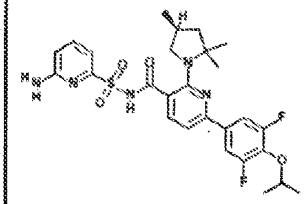
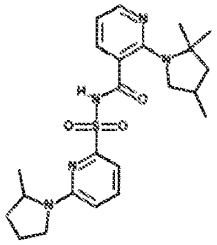
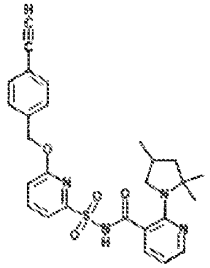
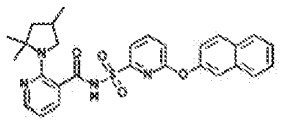
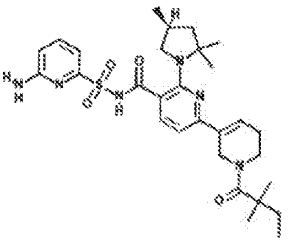
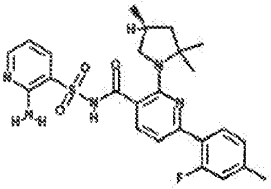
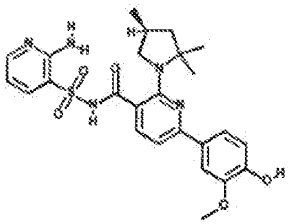
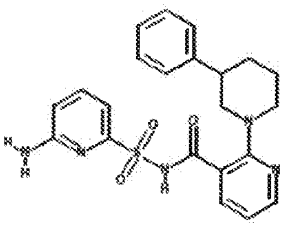
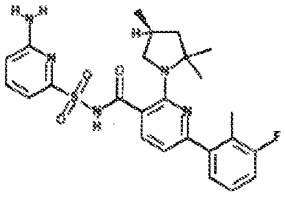
2545	2546	2547
		
2548	2549	2550
		
2551	2552	2553
		
2554	2555	2556
		

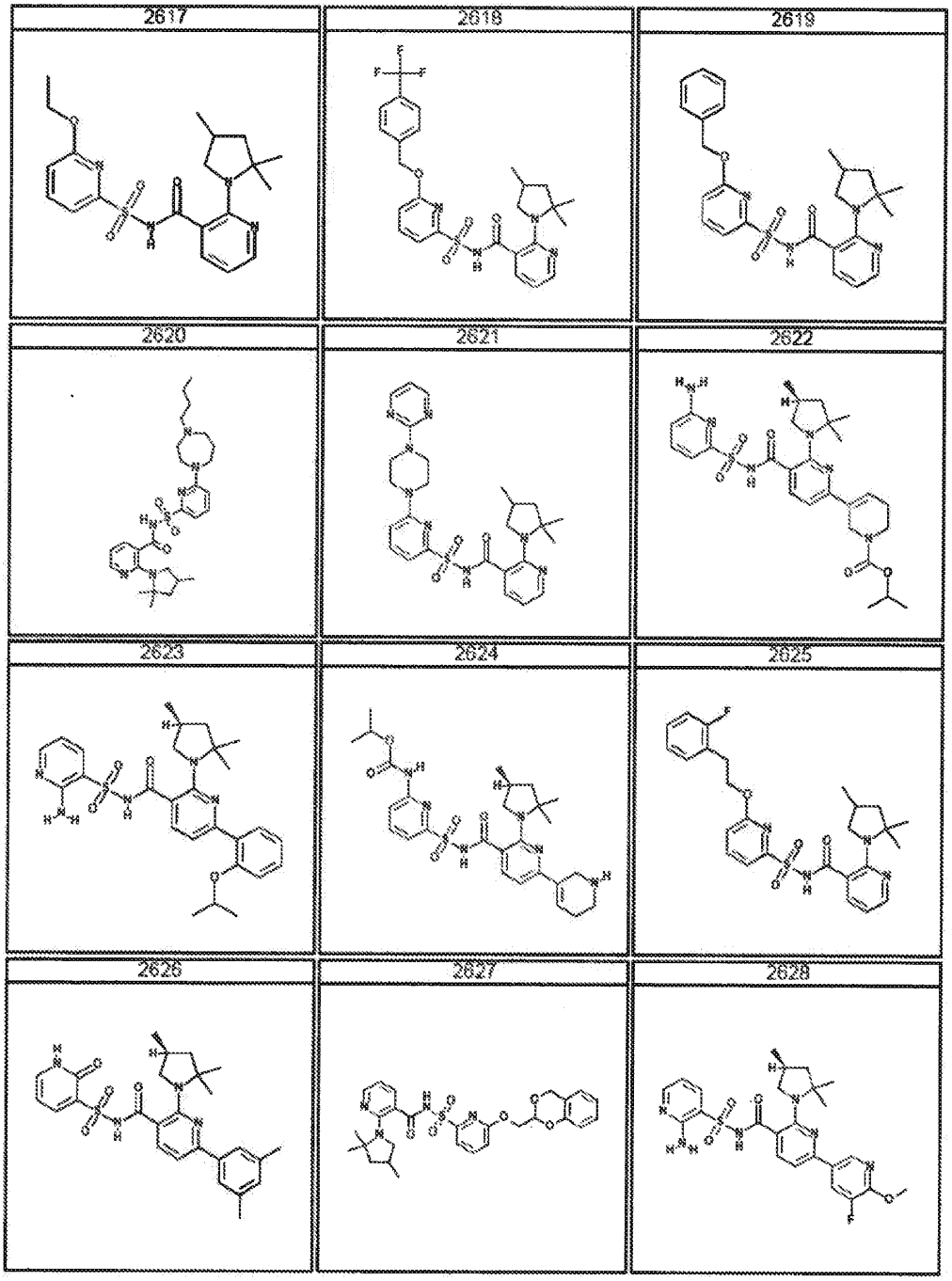

2557
2558
2559
2560
2561
2562
2563
2564
2565
2566
2567
2568

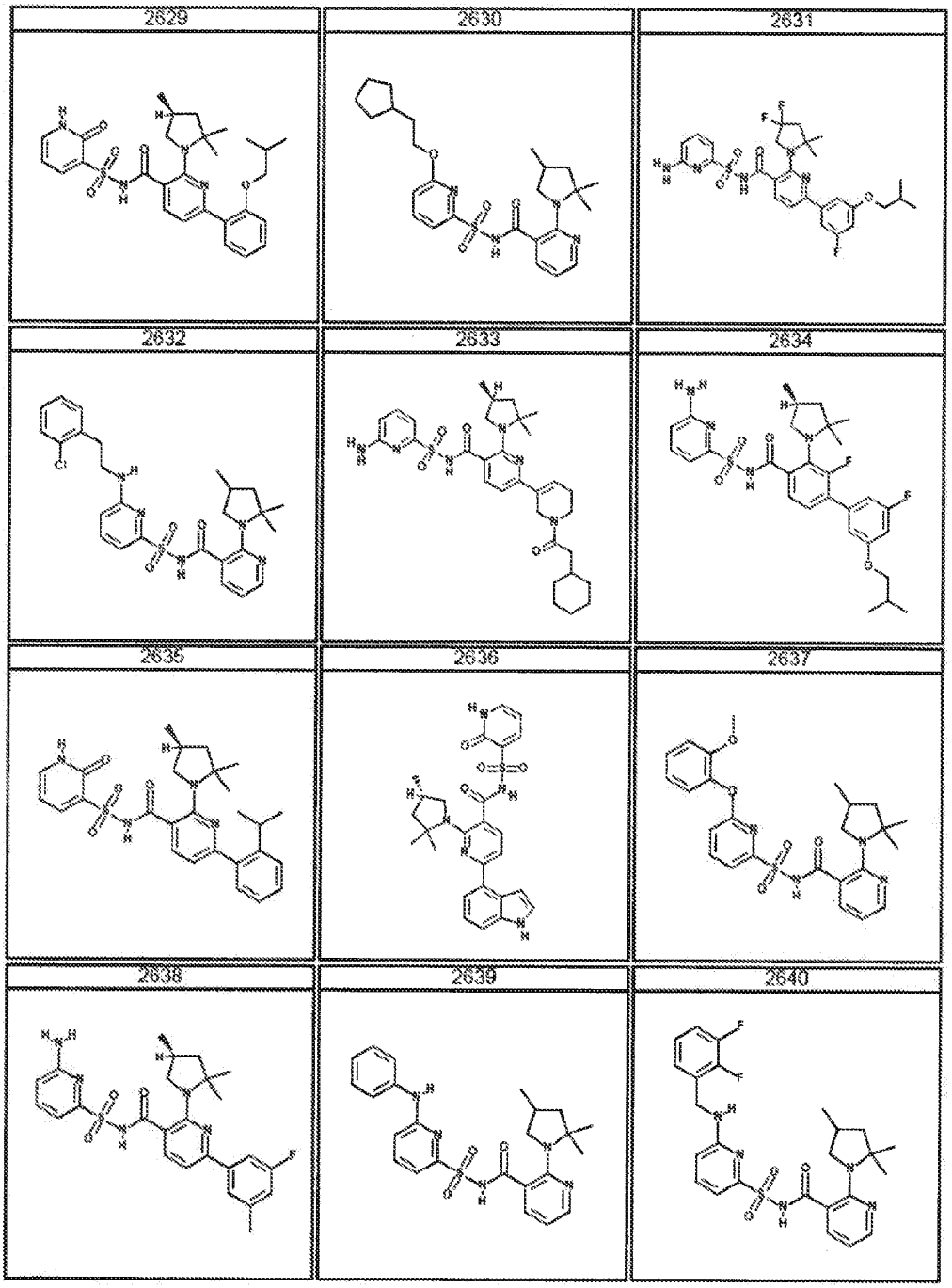

2569
2570
2571
2572
2573
2574
2575
2576
2577
2578
2579
2580

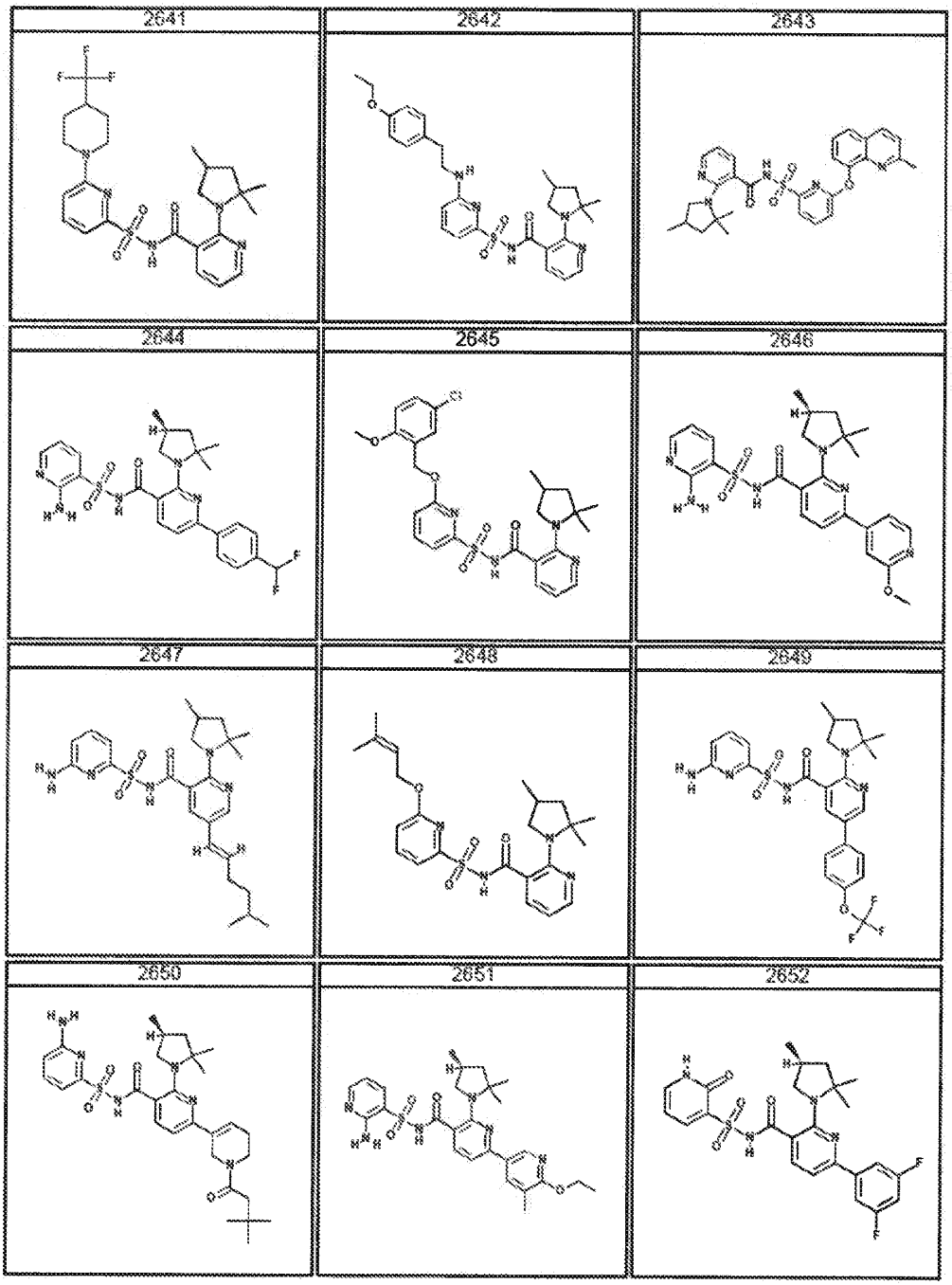

2581
2582
2583
2584
2585
2586
2587
2588
2589
2590
2591
2592

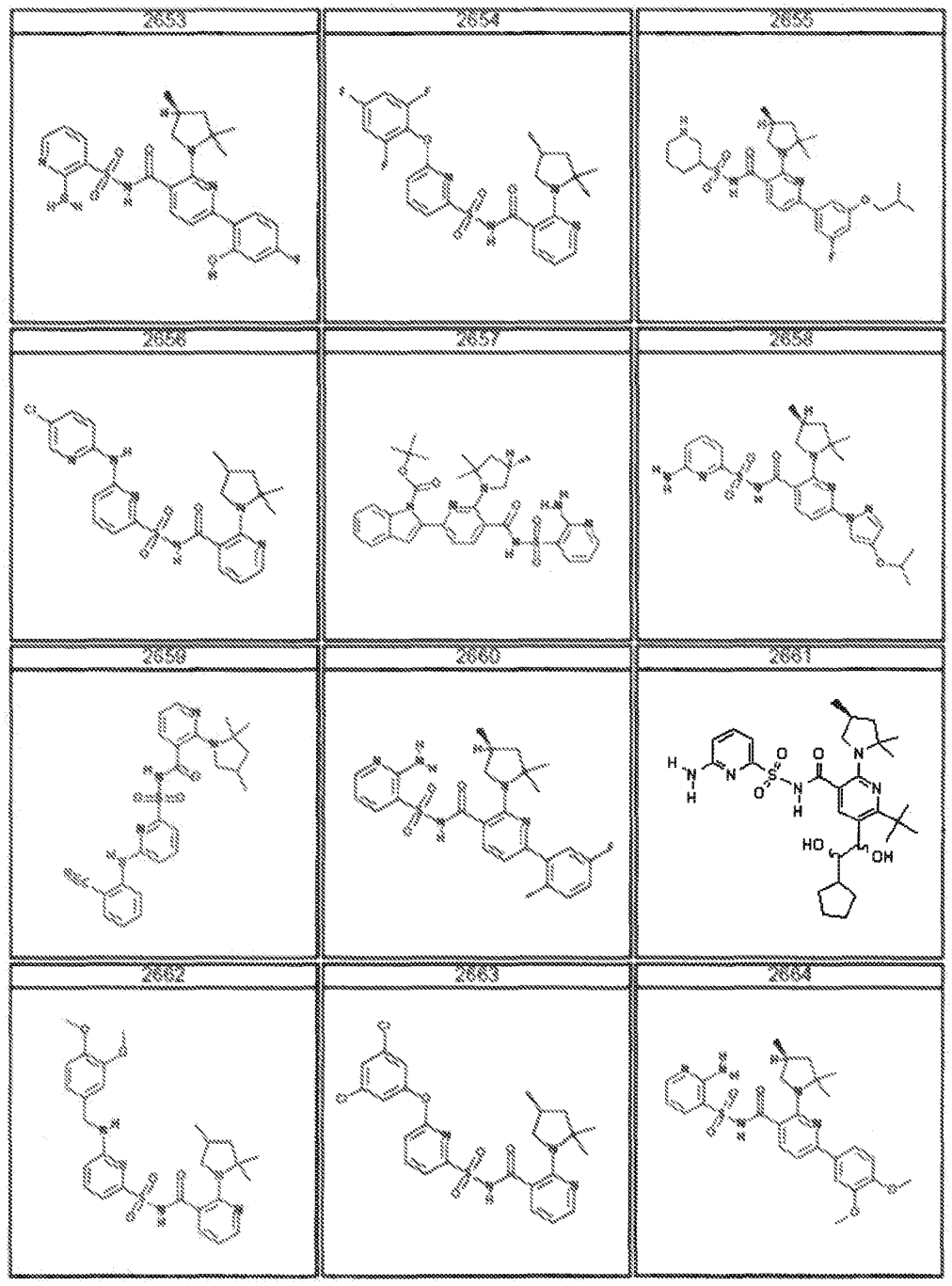

2593
2594
2595
2596
2597
2598
2599
2600
2601
2602
2603
2604

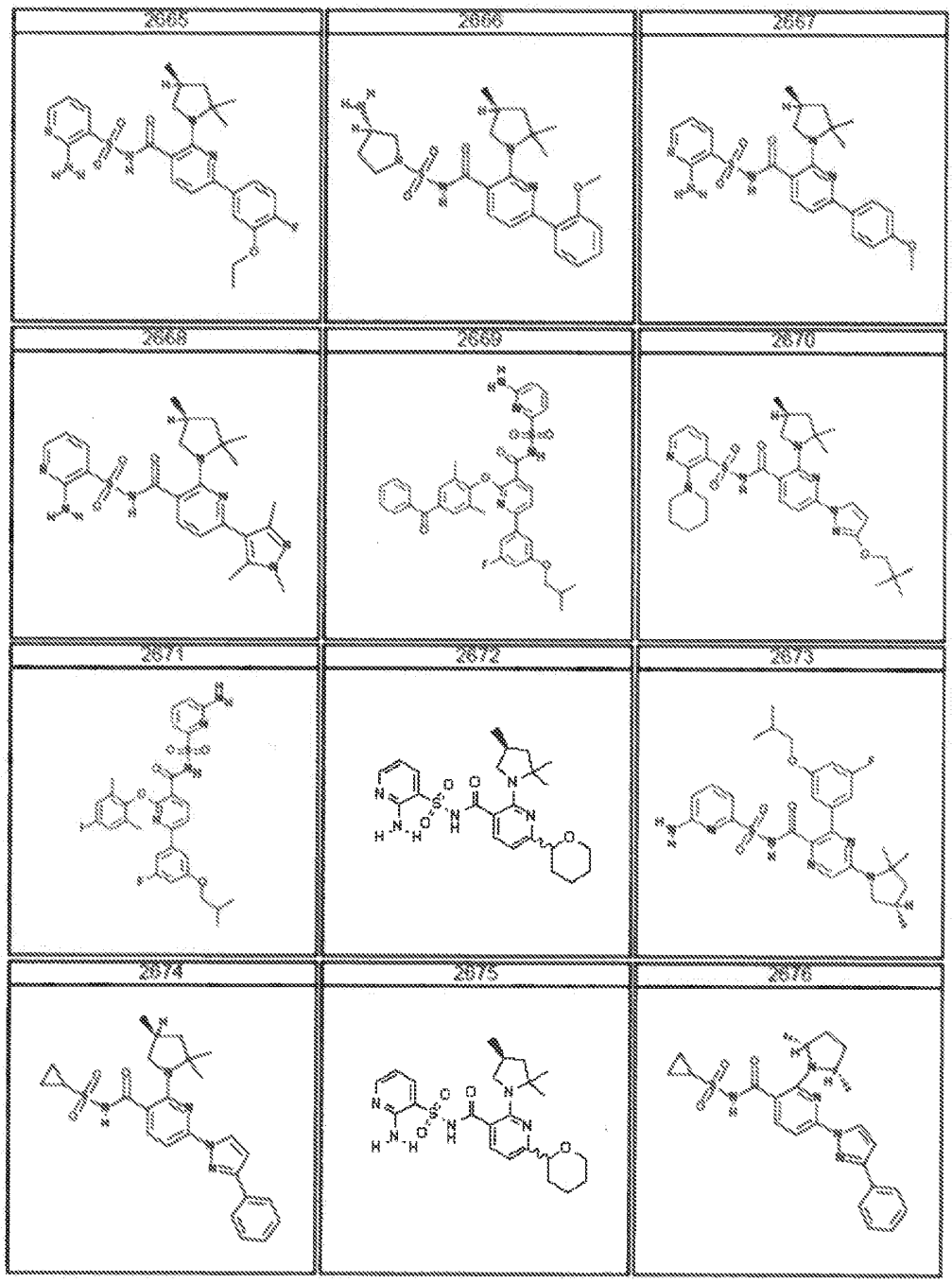
2605	2606	2607
		
2608	2609	2610
		
2611	2612	2613
		
2614	2615	2616
		

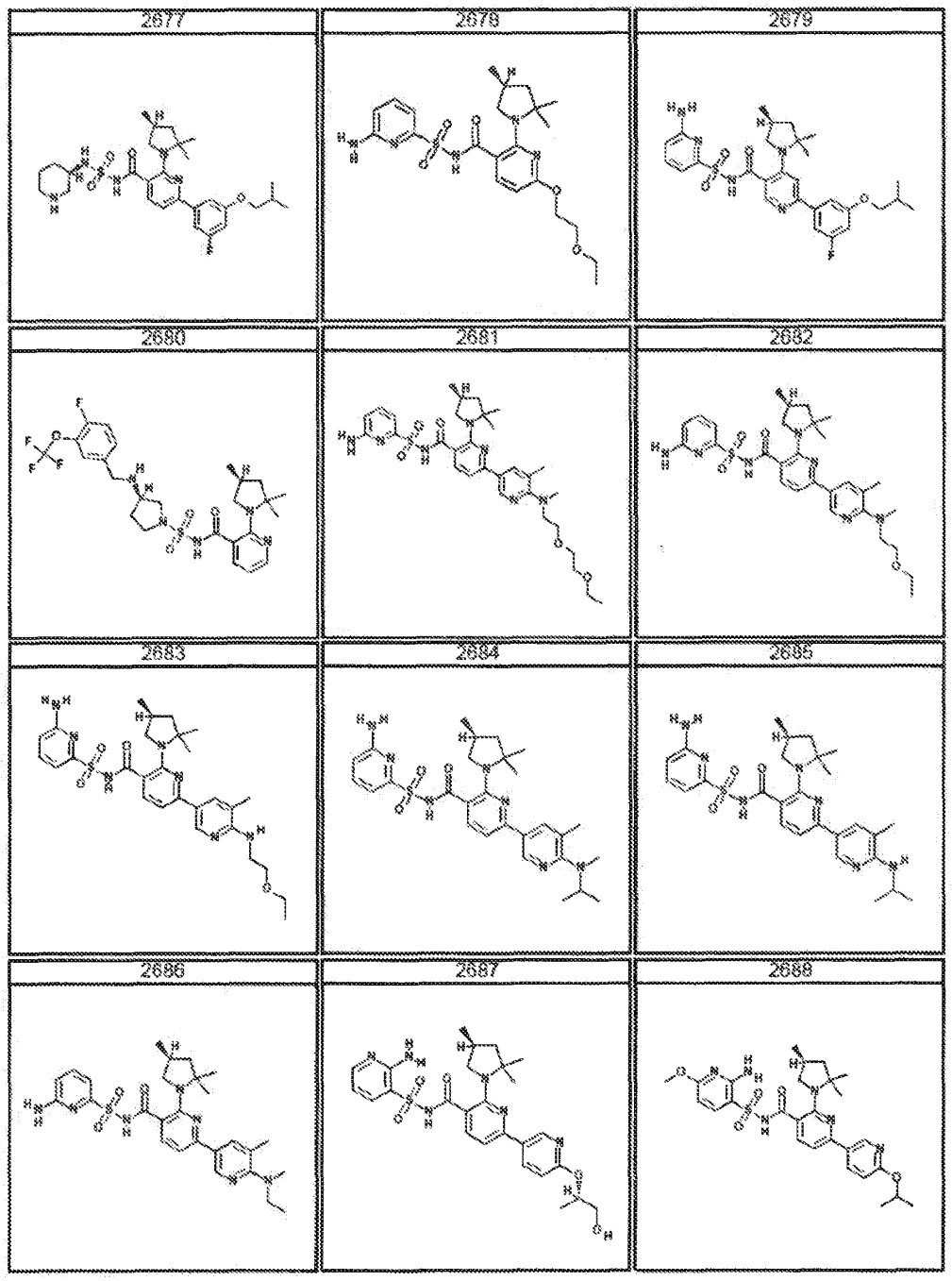

2617
2618
2619
2620
2621
2622
2623
2624
2625
2626
2627
2628

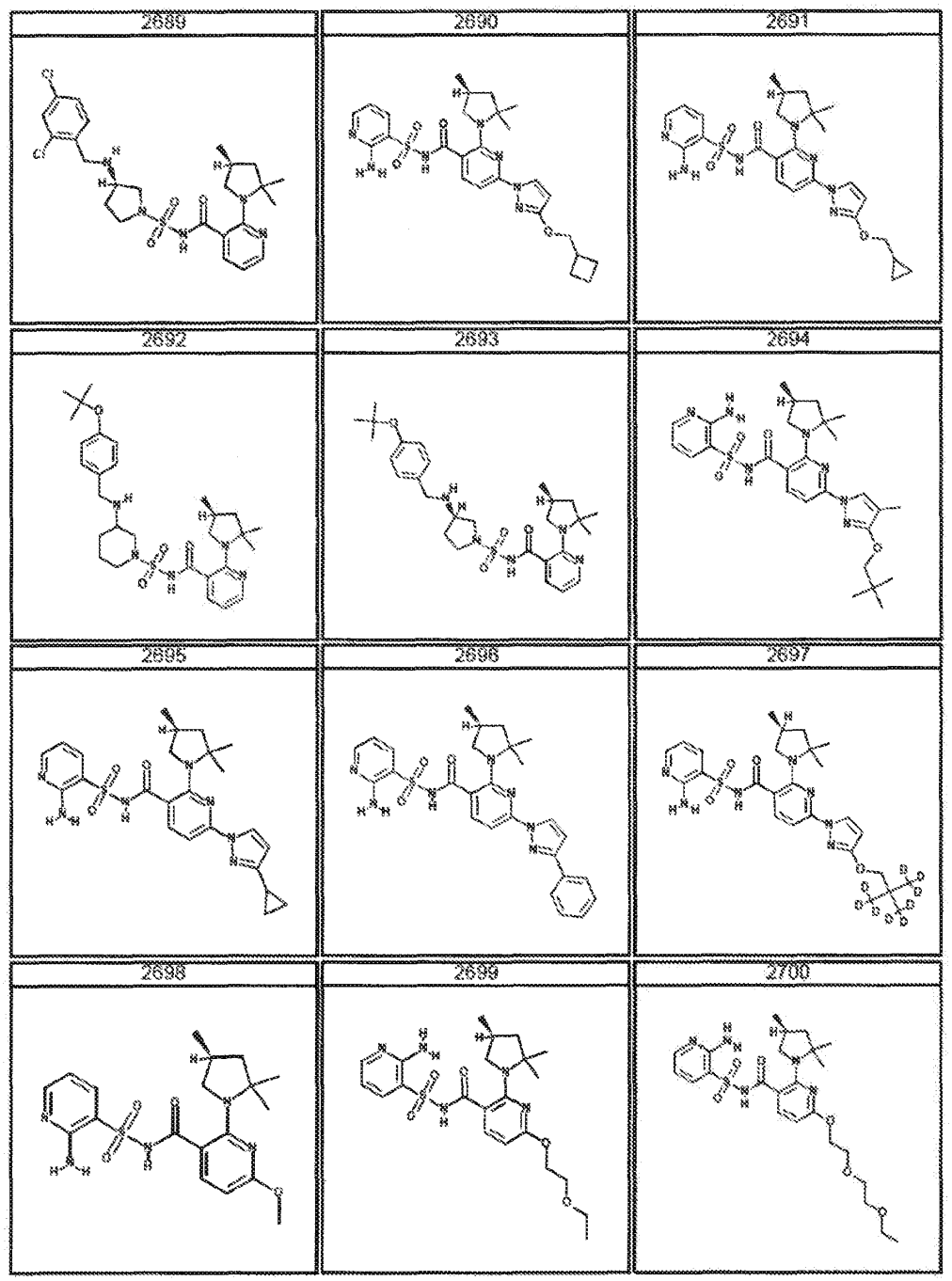

2629
2630
2631
2632
2633
2634
2635
2636
2637
2638
2639
2640

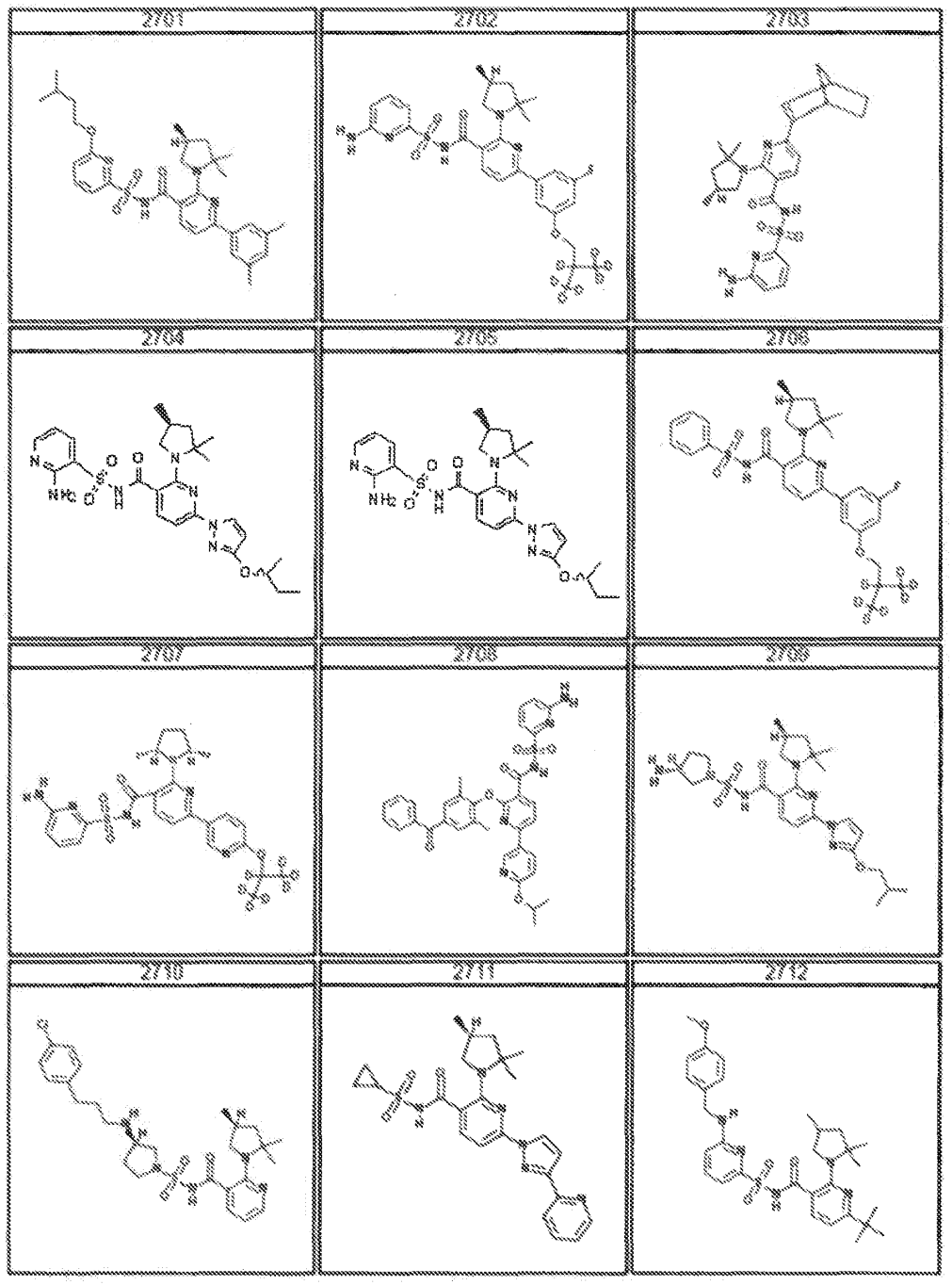

2641
2642
2643
2644
2645
2646
2647
2648
2649
2650
2651
2652

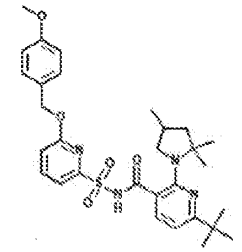
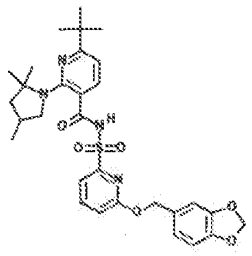
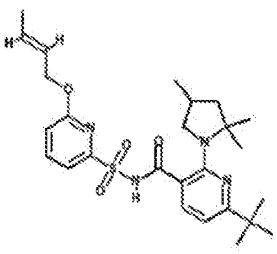
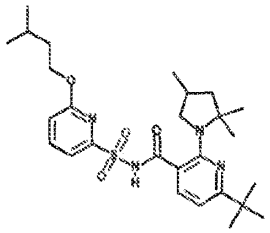
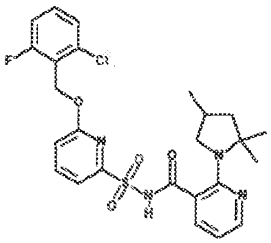
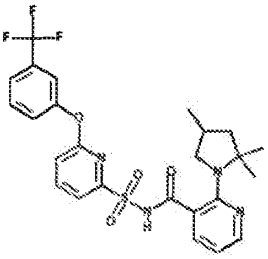
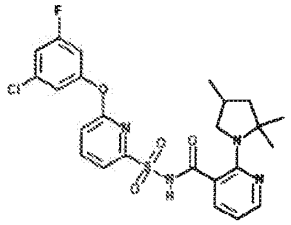
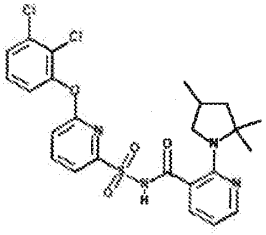
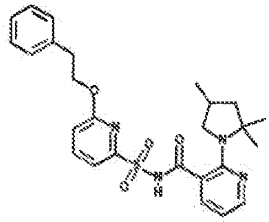
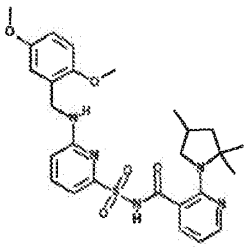
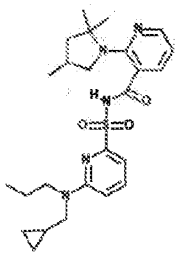
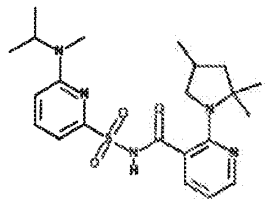

2653
2654
2655
2656
2657
2658
2659
2660
2661
2662
2663
2664

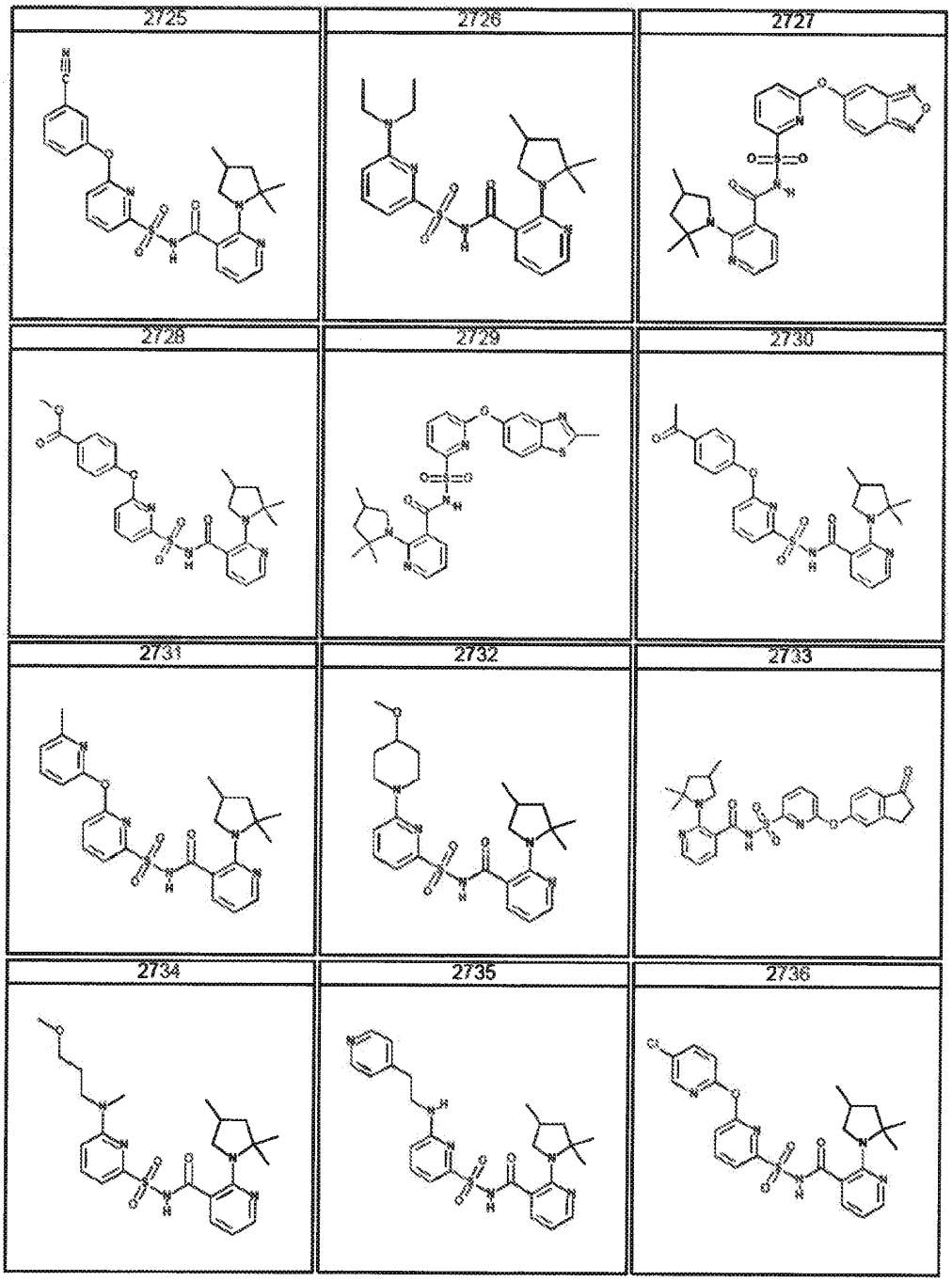

2665
2666
2667
2668
2669
2670
2671
2672
2673
2674
2675
2676

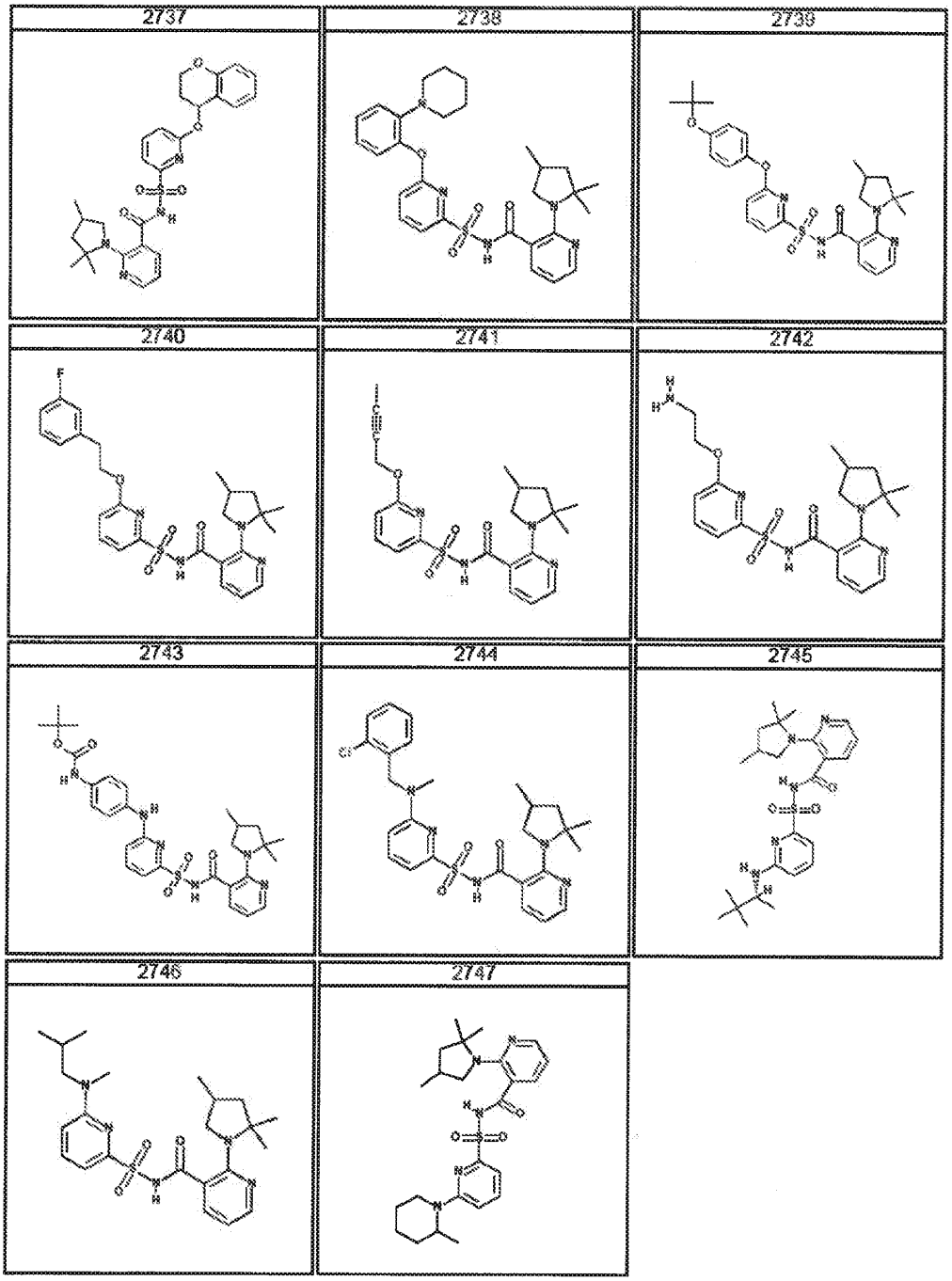

2677
2678
2679
2680
2681
2682
2683
2684
2685
2686
2687
2688


2689
2690
2691
2692
2693
2694
2695
2696
2697
2698
2699
2700


2701
2702
2703
2704
2705
2706
2707
2708
2709
2710
2711
2712

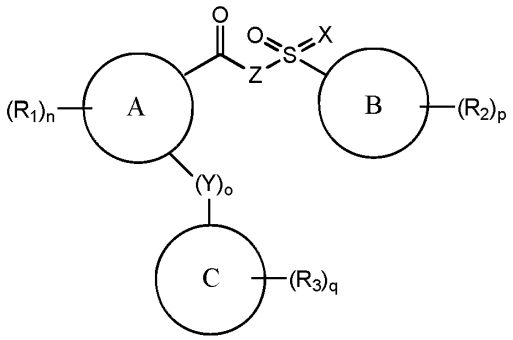
2713	2714	2715
		
2716	2717	2718
		
2719	2720	2721
		
2722	2723	2724
		


2725
2726
2727
2728
2729
2730
2731
2732
2733
2734
2735
2736



La presente invenzione è definita nelle rivendicazioni. Sono descritte anche le realizzazioni elencate di seguito.

1. In una realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di formula I:



I,

o suo sale accettabile farmaceuticamente in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello A è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, o anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C5-C10 eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, anello C4-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CR_2, O, S, SO, SO_2, o NR;

Z è NR o CR_2;

R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o C3-C8 cicloalchile, tutti e quattro i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_1 insieme

agli atomi a cui sono legati formano un anello C5-C8 ciclico o eterociclico in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

R_2 è alogeno, OH, gruppo amminico, azide, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR, C3-C8 cicloalchile; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

R_3 è alogeno, CN, CO_2R, C1-C6 alchile, alchene, alchine, o fluoroalchile; C1-C6 alcossile, cicloalcossile, o fluoroalcossile; arile C6-C10 mono- o biciclico o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR, entrambi i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, o NR; o o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_3 possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_4 è H, CF_3, CO_2R, OH, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; $N(R)_2$, NRCOR, $CON(R)_2$, CN, alogeno, o SO_2R;

R è H, OH, C1-C6 alchile, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

n è 0, 1, 2 o 3;

è 0, 1, 2, o 3;

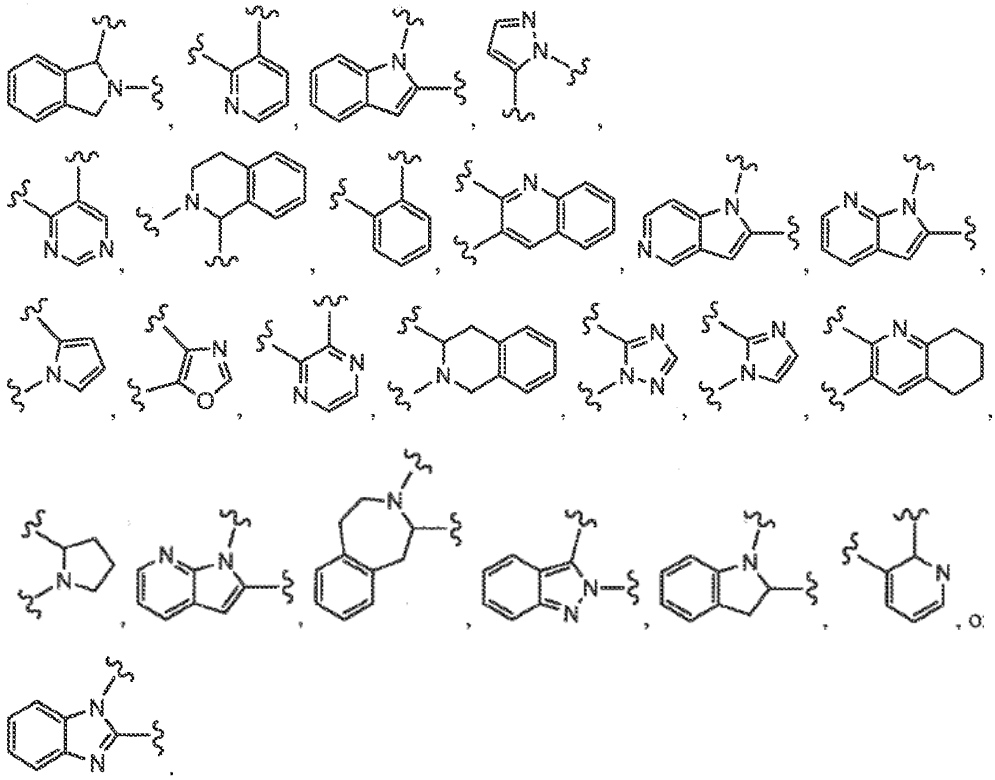
p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

a condizione che le porzioni contenenti anello B e anello C sono sostituite in posizioni adiacenti su anello A.

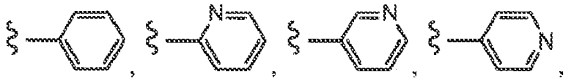
2. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto della realizzazione 1, in cui anello A è un anello di piridile, indolo, indolina, isoindolina, pirazolo, pirimidina, fenile, chinolina, 5,6,7,8-tetraidrochinolina, 1,2,3,4-tetraidroisochinolina, pirrolidina, aza-indolo, pirrolo, ossazolo, pirazina, triazolo, benzimidazolo, indazolo, o imidazolo.

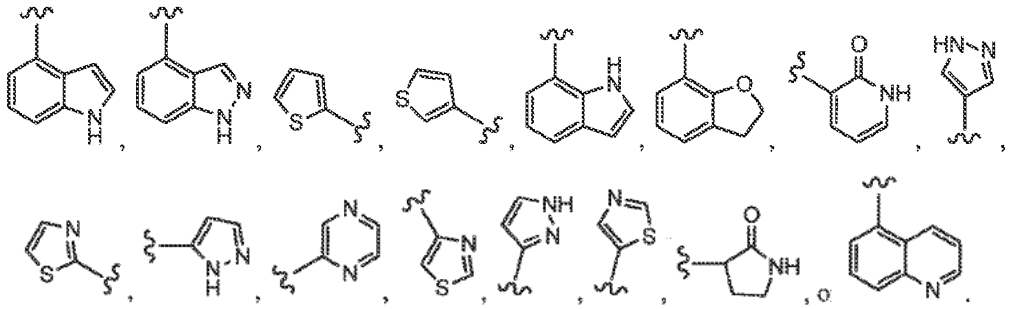
3. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto della realizzazione 1 o 2, in cui anello A è scelto tra



4. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 3, in cui anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, tiofene, diidrobenzofurano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(*1*H)-one, pirrolidinone, o chinolina.

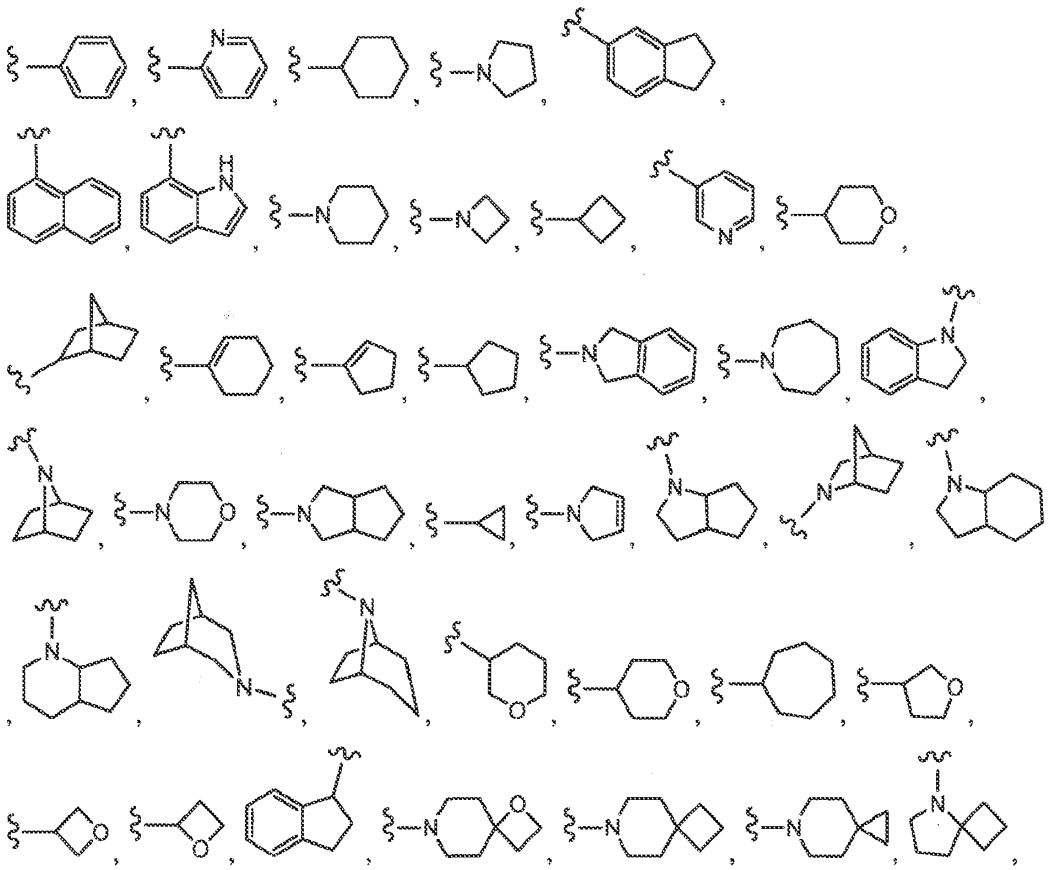
5. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 4, in cui anello B è scelto tra

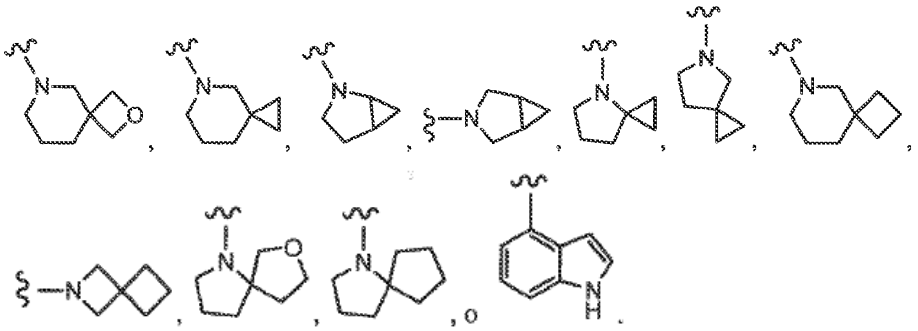




6. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 5, in cui anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, azetidina, o diidroindene.

7. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 6, in cui anello C è





8. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è O.

9. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è CH_2.

10. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è CH(C1-C6 alchile).

11. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è $CH(CH_3)$.

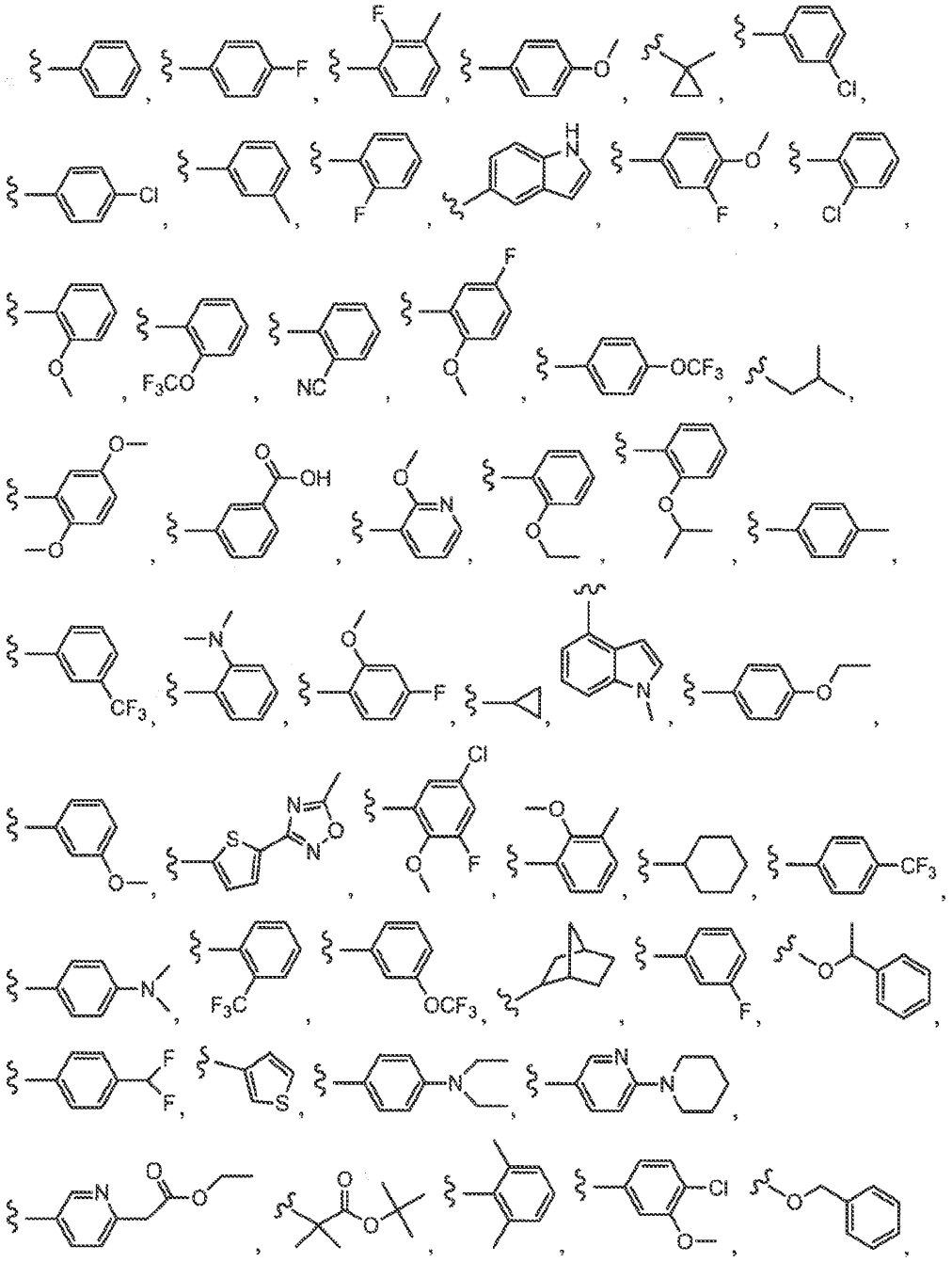
12. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è $CH(CH_2CH_3)$.

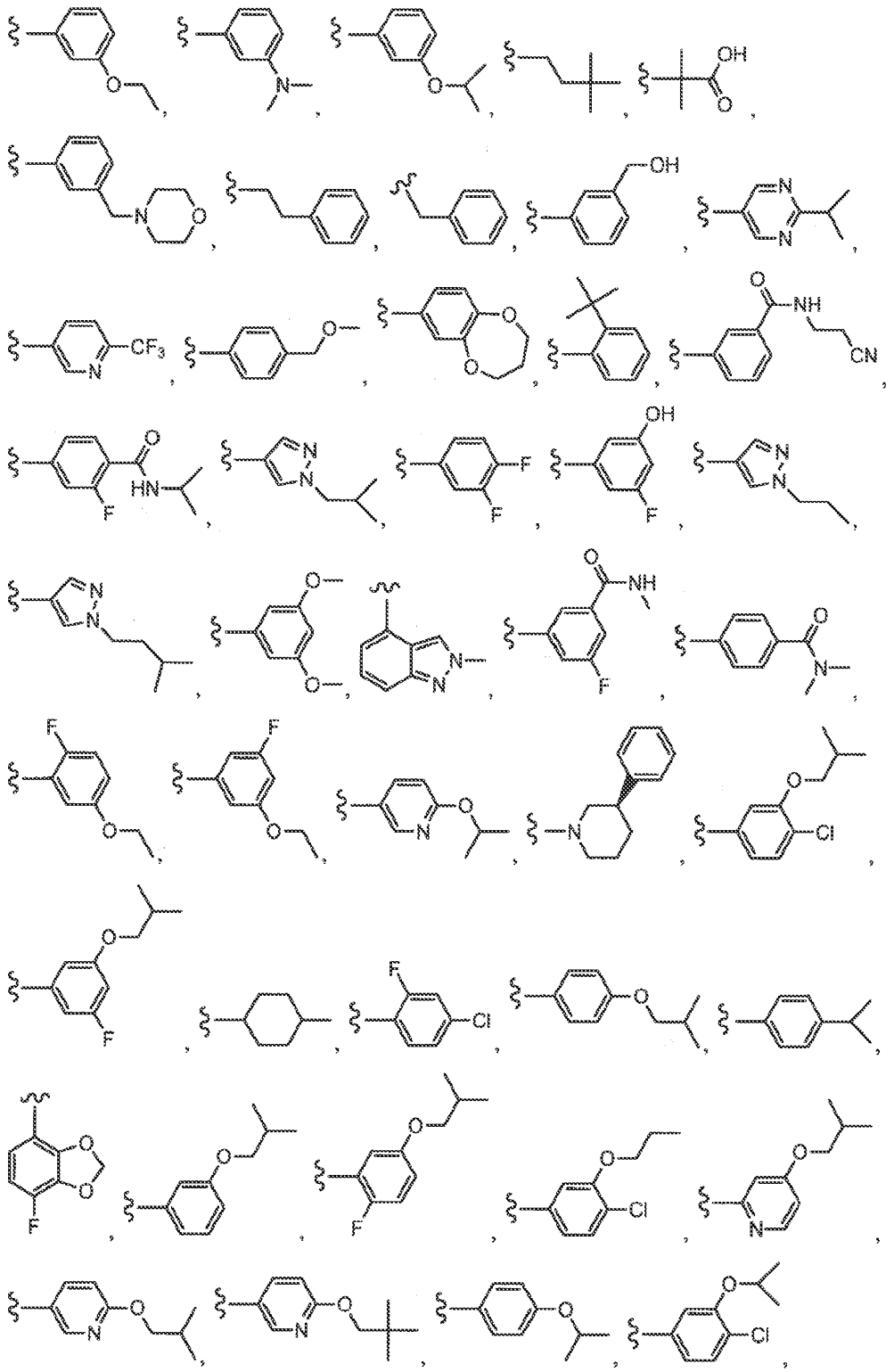
13. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è N(C1-C6 alchile).

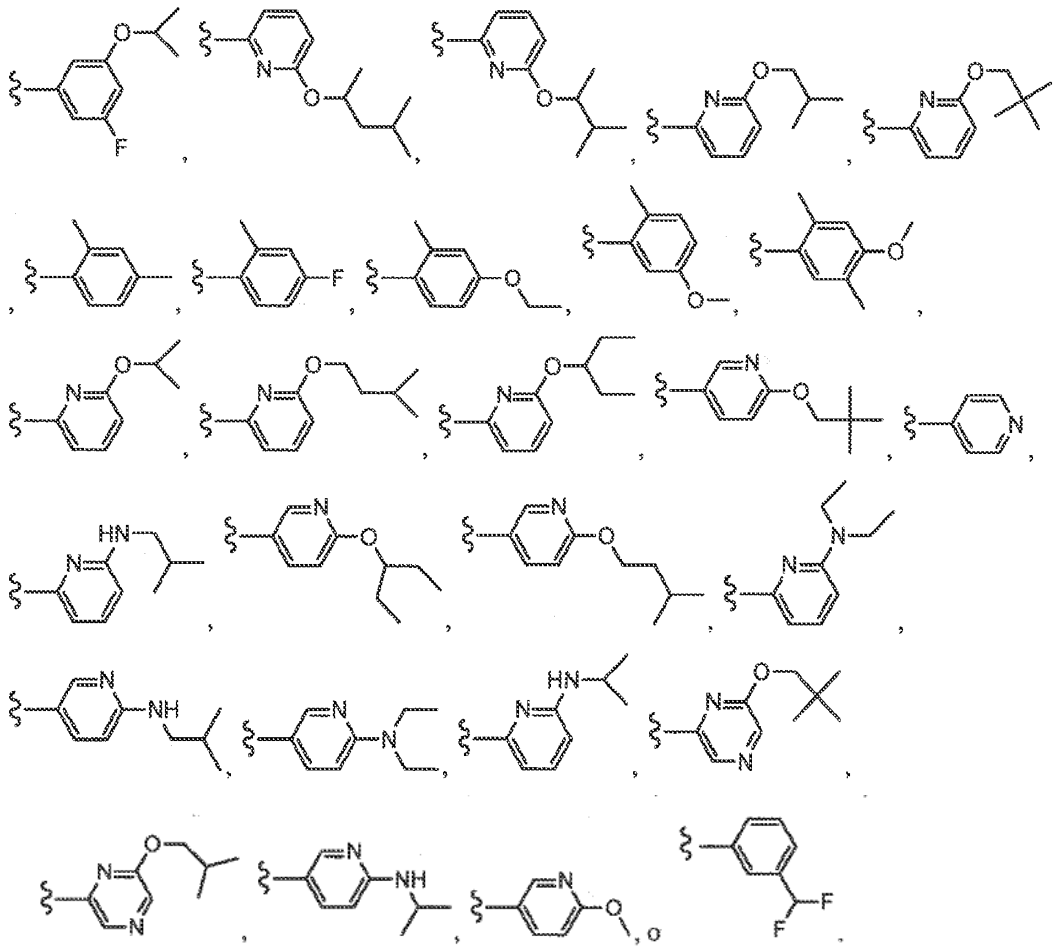
14. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 7, in cui Y è $N(CH_3)$.

15. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 14, in cui R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, azetidina, o tiofene, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C5-C10 eteroarile, C5-C10 eterocicloalchile, o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

16. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 15, in cui R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,

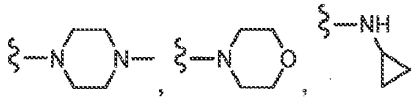






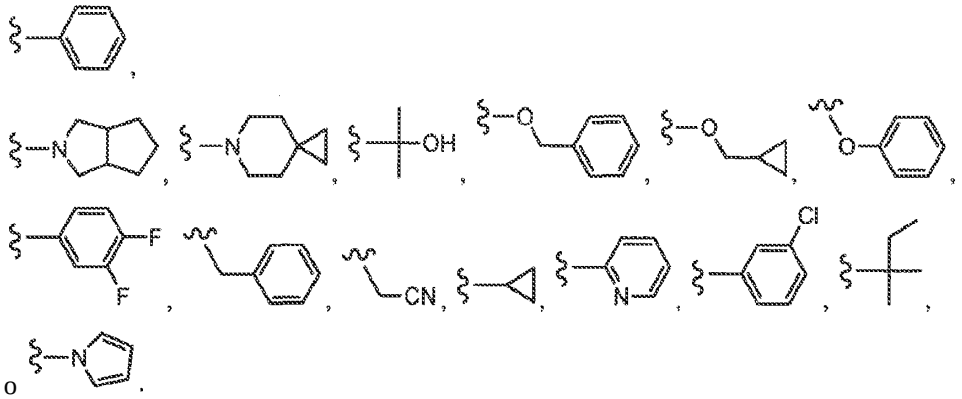
17. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 16, in cui R_2 è scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C5-C10 mono- o biciclico eterociclico anello in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

18. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 17, in cui R_2 è scelto tra C1, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,


, o CO_2H.

19. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 18, in cui R_3 è scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR.

20. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 19, in cui R_3 è scelto tra Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,



21. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 20, in cui o è 0.

22. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 20, in cui o è 1.

23. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 20, in cui o è 2.

24. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 23, in cui n è 0.

25. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 23, in cui n è 1.

26. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a

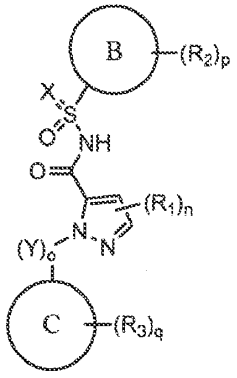
23, in cui n è 2.

27. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 26, in cui p è 0.

28. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 26, in cui p è 1.

29. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto di qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 26, in cui p è 2.

30. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il composto della realizzazione 1, in cui il composto è di formula Ia:



Ia

o suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C5-C10 eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

X è O o NR;

Y è CR_2, O, S, SO, SO_2, o NR;

R1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino

a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o C3-C8 cicloalchile, tutti e quattro i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_1 insieme agli atomi a cui sono legati formano un anello C5-C8 ciclico o eterociclico in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

R_2 è alogeno, OH, gruppo amminico, azide, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR, C3-C8 cicloalchile; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

R_3 è alogeno, CN, CO_2R, C1-C6 alchile, alchene, alchine, o fluoroalchile; C1-C6 alcossile, cicloalcossile, o fluoroalcossile; arile C6-C10 mono- o biciclico o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR, entrambi i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, o NR; o o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_3 possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H, CF_3, CO_2R, OH, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; $N(R)_2$, NRCOR, $CON(R)_2$, CN, alogeno, o SO_2R;

R è H, OH, C1-C6 alchile, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4

atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

n è 0, 1, 2 o 3;

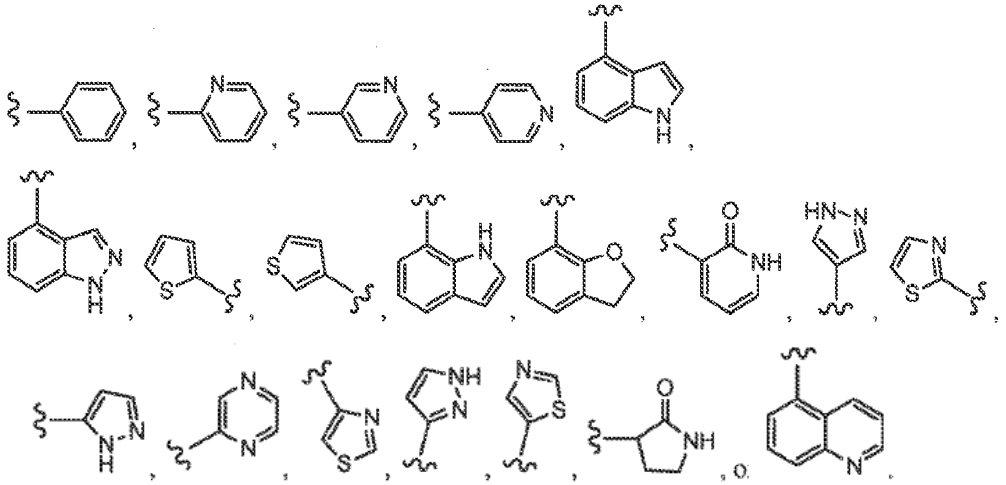
è 0, 1,2, o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3,4, o 5.

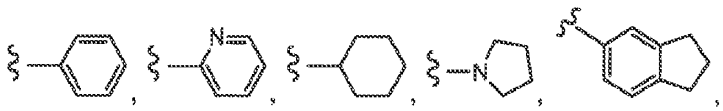
31. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 30, in cui anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, tiofene, diidrobenzofurano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(1H)-one, pirrolidinone, o chinolina.

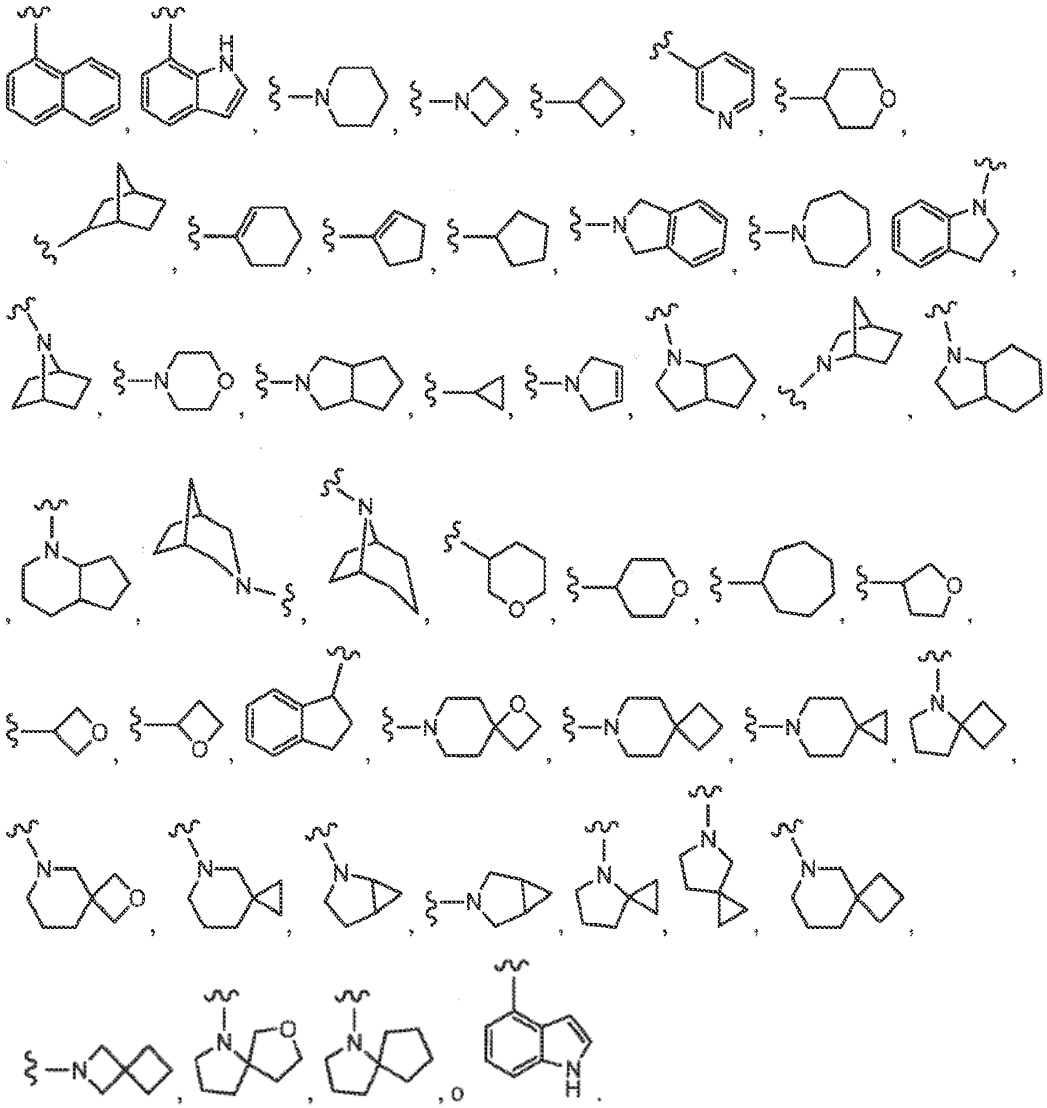
32. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 30 o 31, in cui anello B è scelto tra



33. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 32, in cui anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, piperidina, o diidroindene.

34. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 33, in cui anello C è





35. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 34, in cui Y è O.

36. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 34, in cui Y è CH_2.

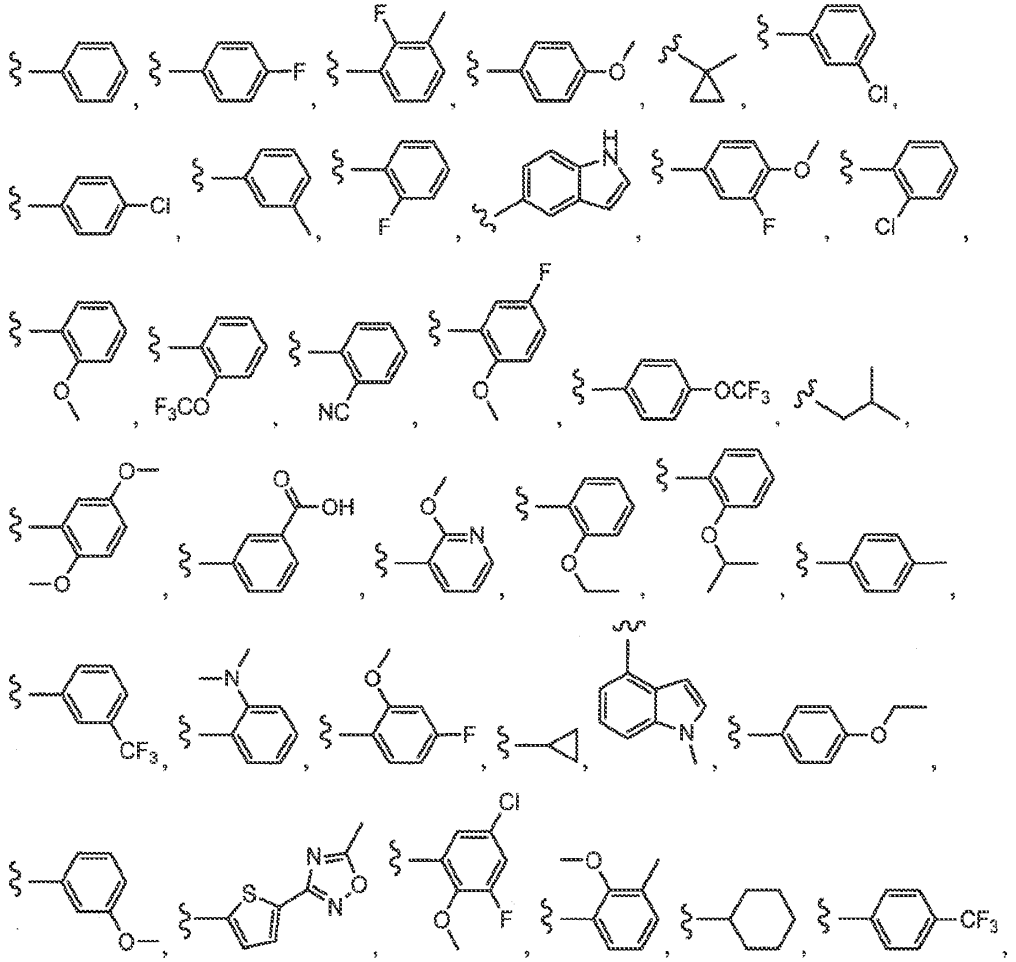
37. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 34, in cui Y è CH(C1-C6 alchile).

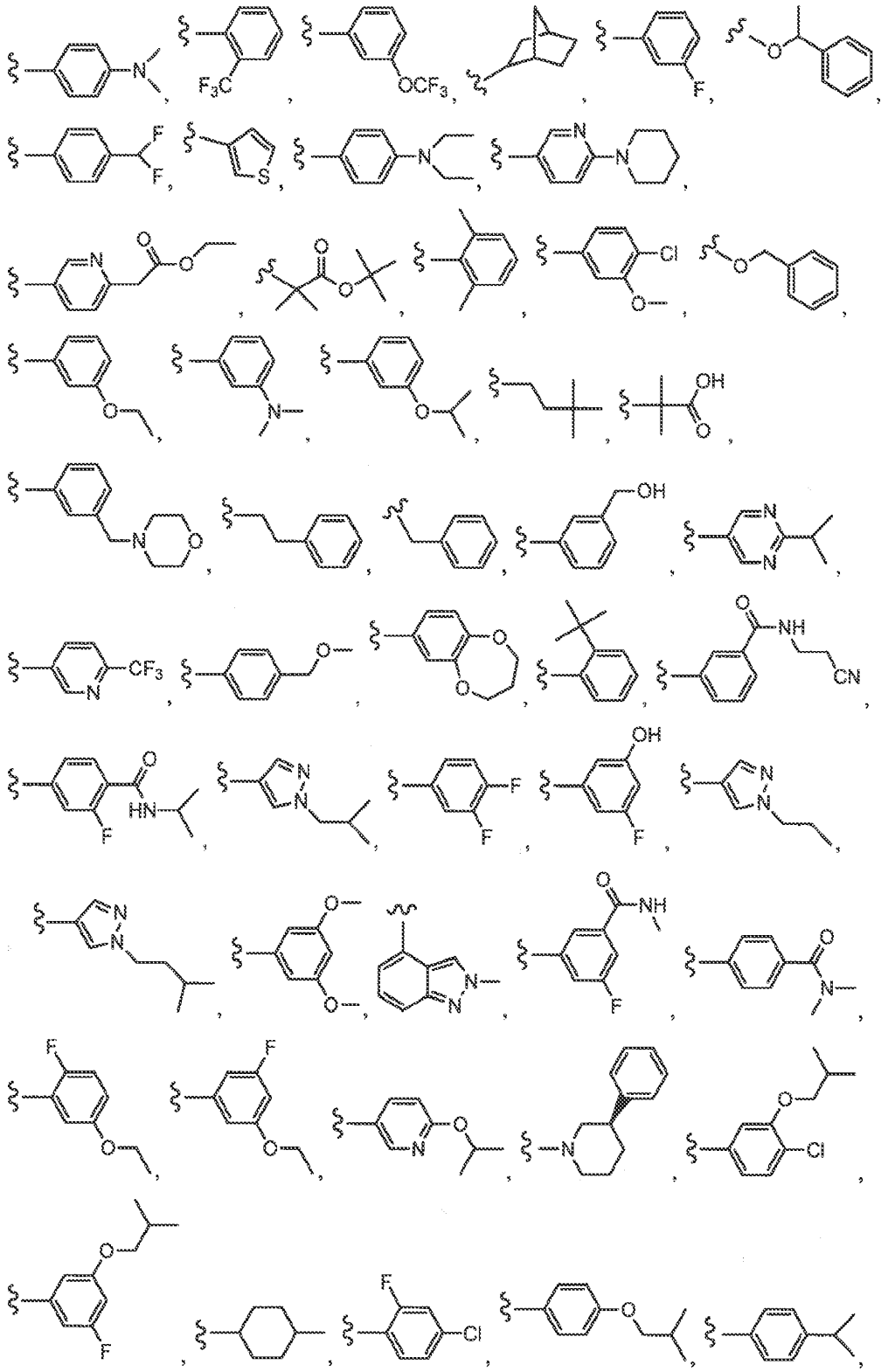
38. Composto della rivendicazione 30, in cui Y è $CH(CH_3)$.

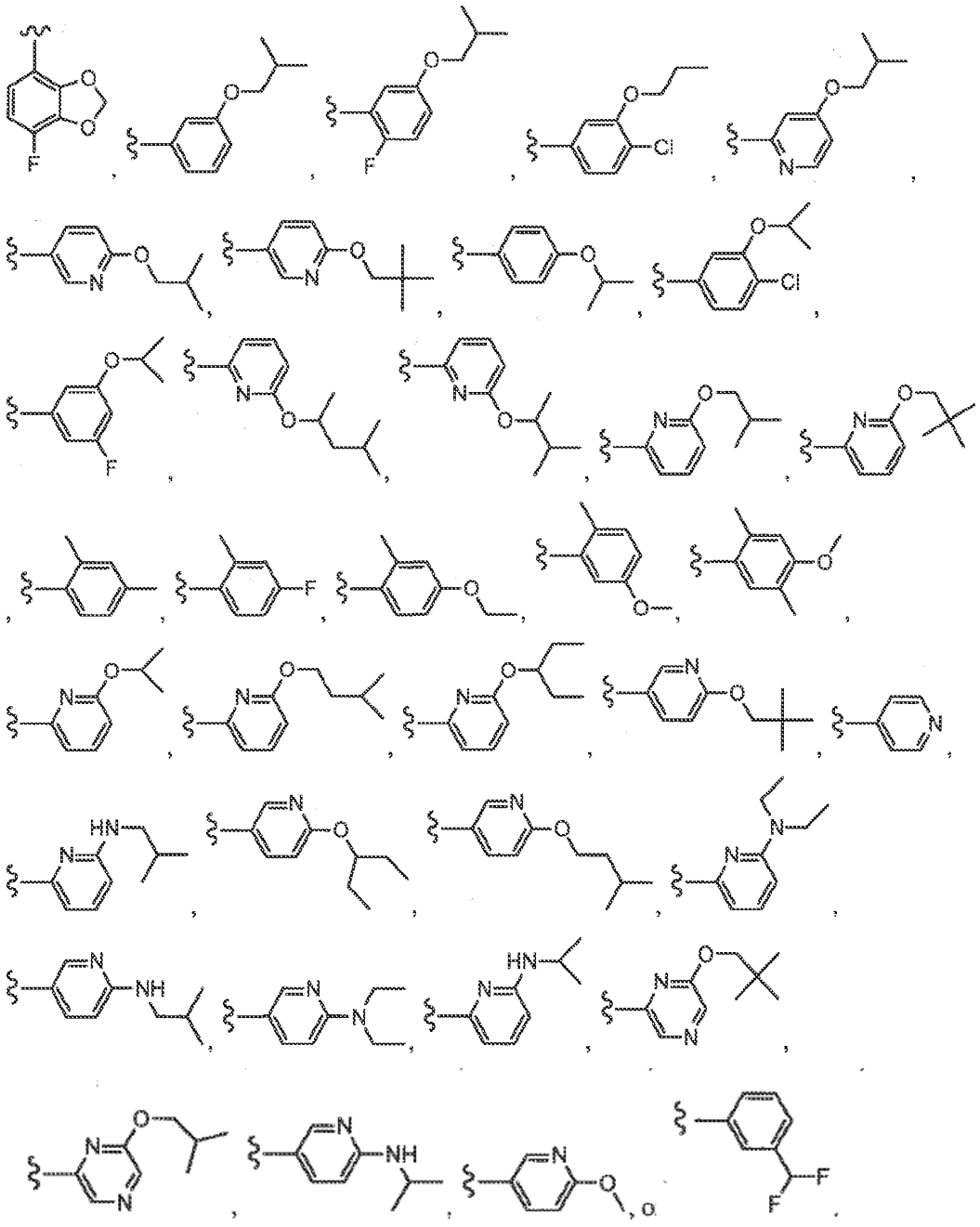
39. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 34, in cui Y è $CH(CH_2CH_3)$.

40. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 39, in cui R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, o tiofene, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C5-C10 eteroarile, C5-C10 eterocicloalchile, o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

41. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 40, in cui R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,



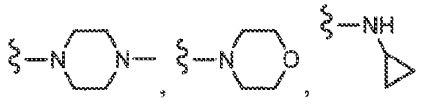




42. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 41, in cui R_2 è scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C5-C10 mono- o biciclico eterociclico anello in cui fino a 4 atomi di carbonio

possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

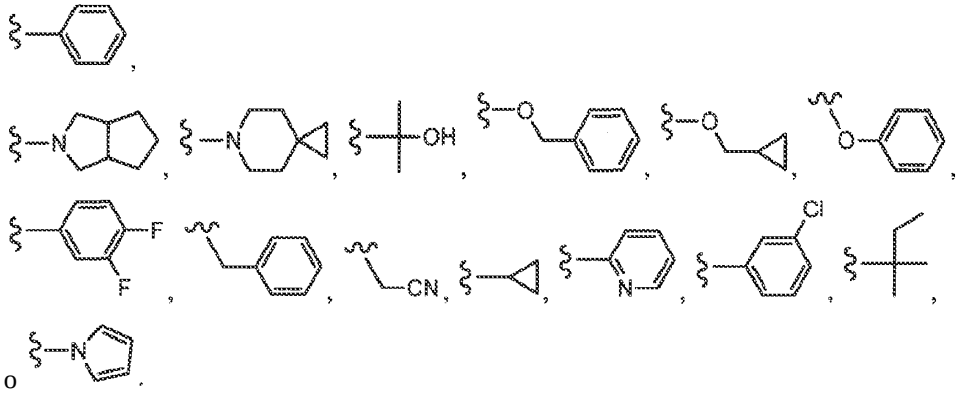
43. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 42, in cui R_2 è scelto tra Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



, o CO_2H.

44. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 43, in cui R_3 è scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR.

45. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 44, in cui R_3 è scelto tra Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,



o .

46. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 45, in cui o è 0.

47. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 45, in cui o è 1.

48. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino

a 47, in cui n è 0.

49. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 47, in cui n è 1.

50. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 47, in cui n è 2.

51. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 50, in cui p è 0.

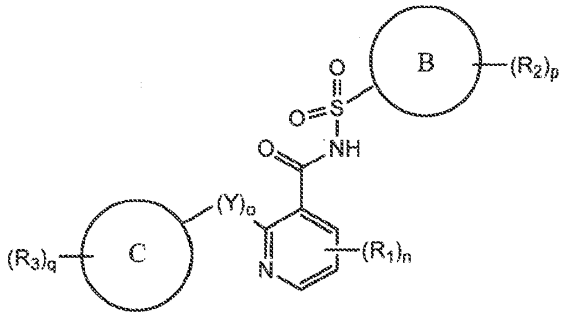
52. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 50, in cui p è 1.

53. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 50, in cui p è 2.

54. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 53, in cui anello B è fenile.

55. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di qualsiasi delle realizzazioni 30 fino a 54, in cui anello B e anello C sono fenile.

56. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 1, in cui il composto è di formula Ib:



Ib

o suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C5-C10 eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio

possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

Y è CR_2, O, S, SO, SO_2, o NR;

R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o C3-C8 cicloalchile, tutti e quattro i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_1 insieme agli atomi a cui sono legati formano un anello C5-C8 ciclico o eterociclico in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

R_2 è alogeno, OH, gruppo amminico, azide, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR, C3-C8 cicloalchile; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

R_3 è alogeno, CN, CO_2R, C1-C6 alchile, alchene, alchine, o fluoroalchile; C1-C6 alcossile, cicloalcossile, o fluoroalcossile; arile C6-C10 mono- o biciclico o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR, entrambi i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, o NR; o o un (C1-

C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_3 possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_4 è H, CF_3, CO_2R, OH, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; $N(R)_2$, NRCOR, $CON(R)_2$, CN, alogeno, o SO_2R;

R è H, OH, C1-C6 alchile, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

n è 0, 1,2 o 3;

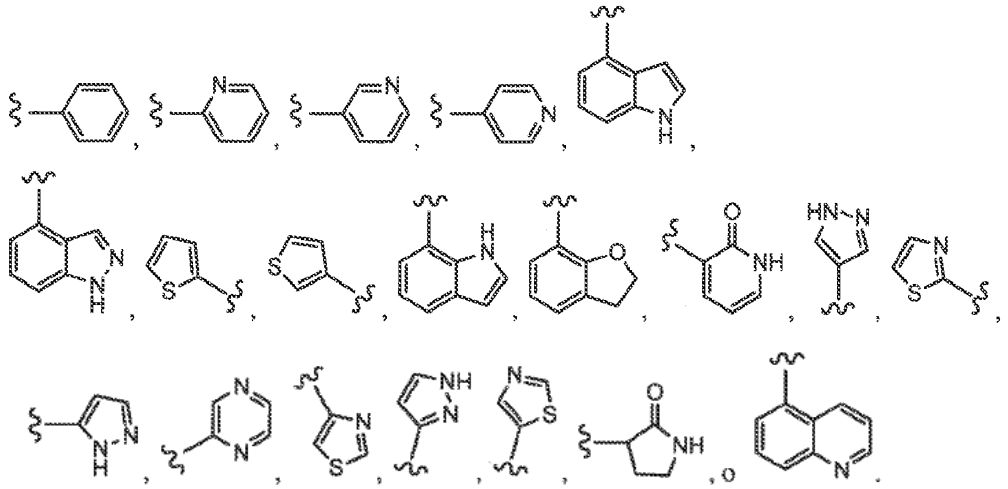
è 0, 1, 2, o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3,4, o 5.

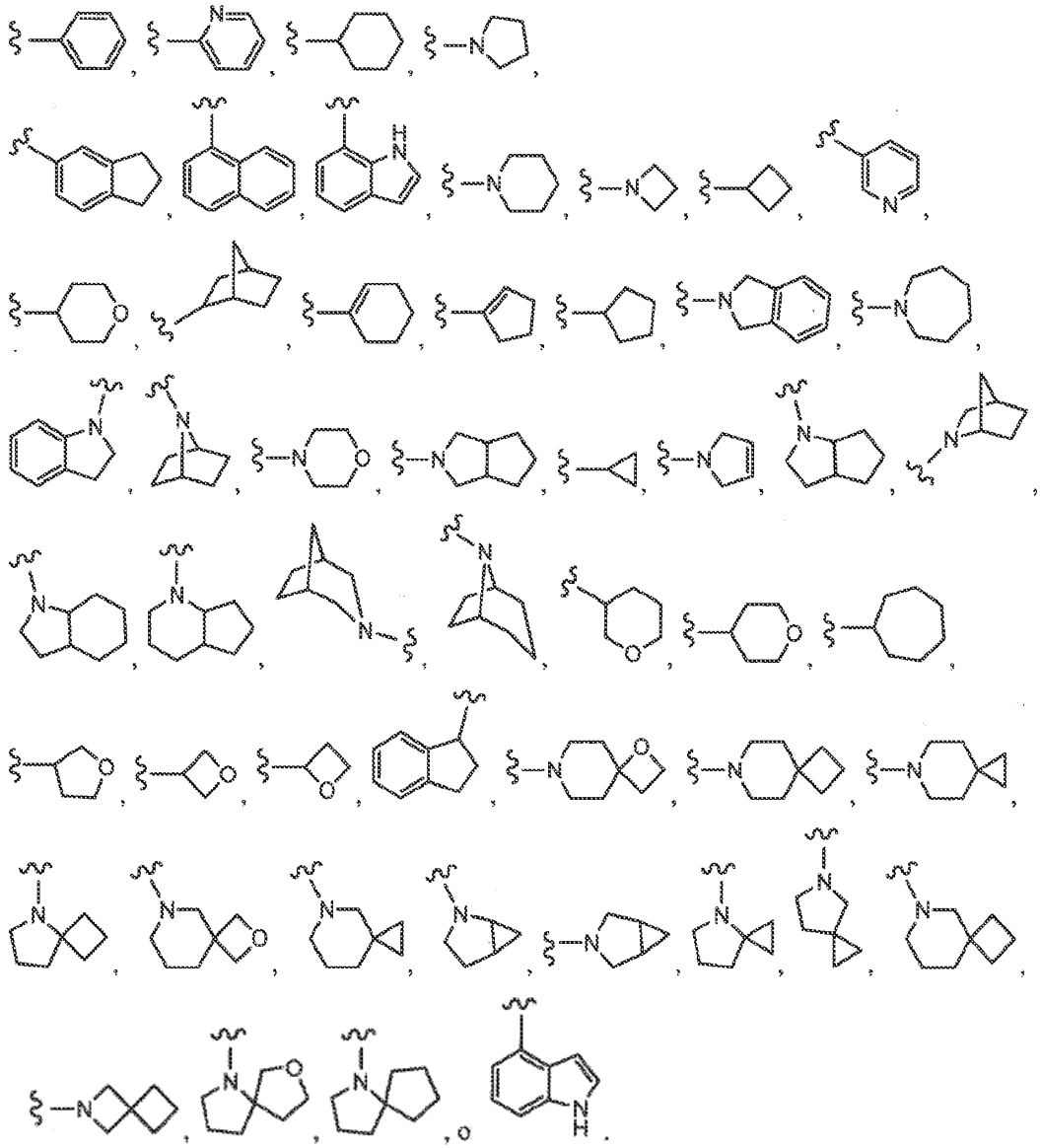
57. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 56, in cui anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, tiofene, diidrobenzofurano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(1*H*)-one, pirrolidinone, o chinolina.

58. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 56 o 57, in cui anello B è scelto tra



59. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 58, in cui anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

60. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 59, in cui anello C è



61. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 60, in cui Y è O.

62. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 60, in cui Y è CH_2.

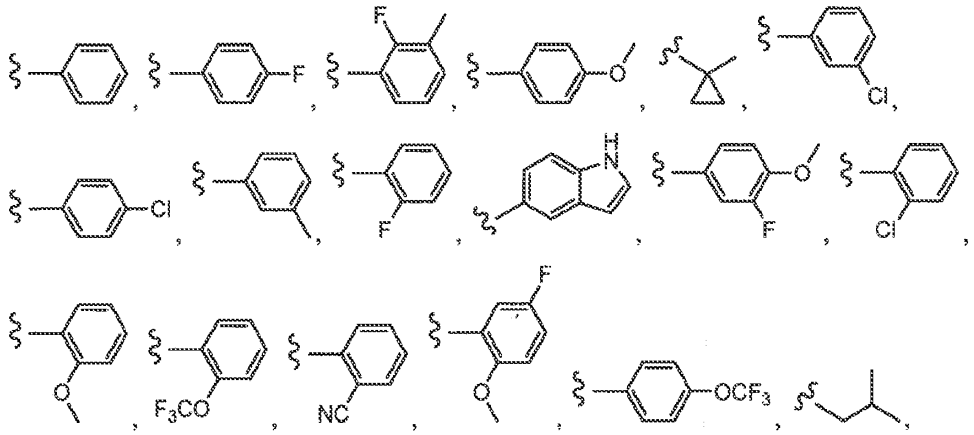
63. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 60, in cui Y è CH(C1-C6 alchile).

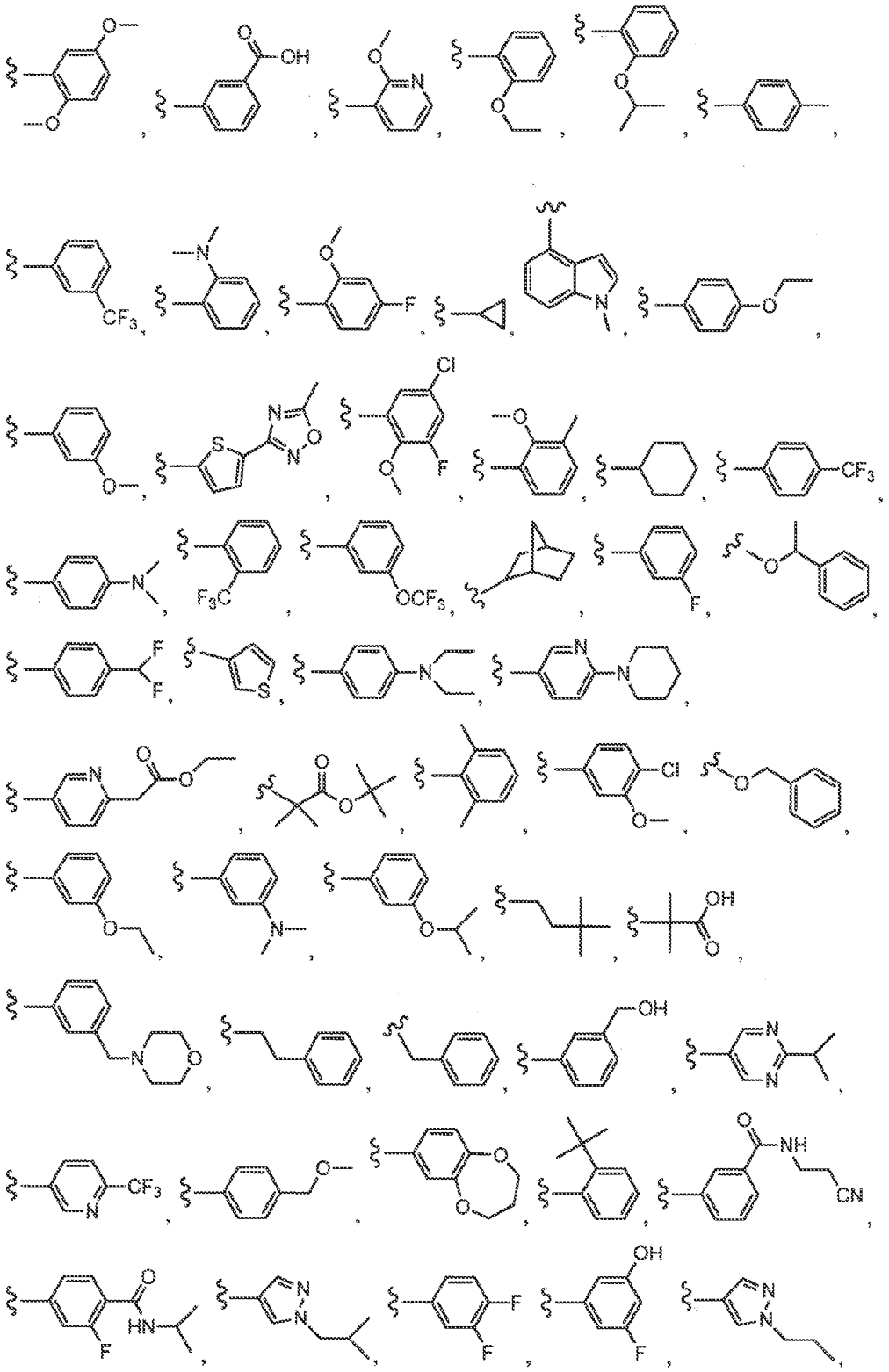
64. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 60, in cui Y è $CH(CR_3)$.

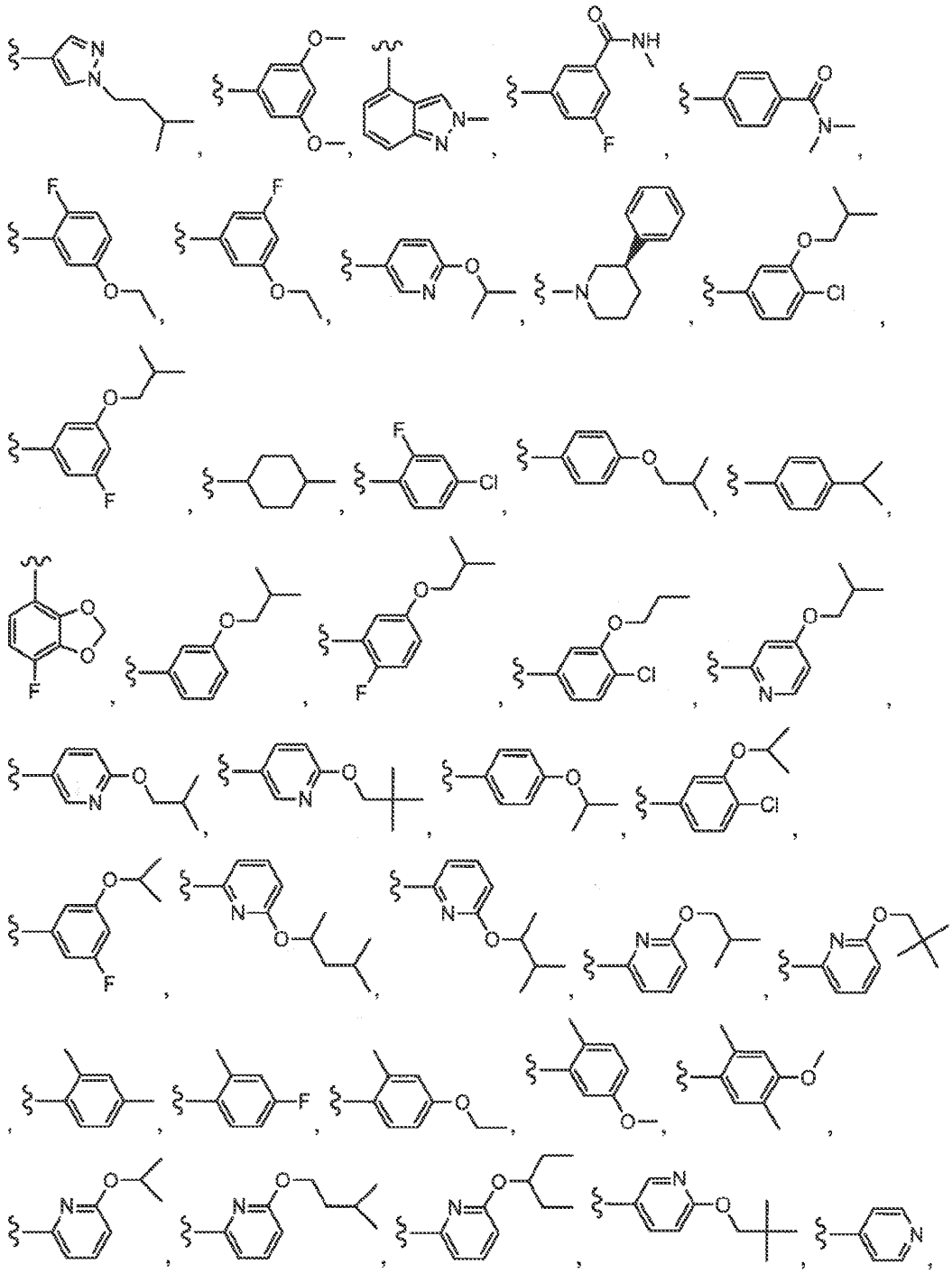
65. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 60, in cui Y è $CH(CH_2CH_3)$.

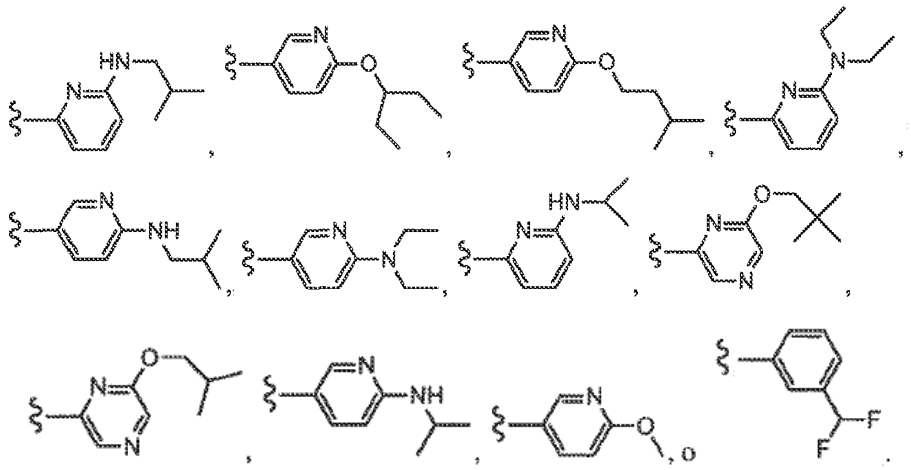
66. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 65, in cui R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, o tiofene, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C5-C10 eteroarile, C5-C10 eterocicloalchile, o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

67. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 66, in cui R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,



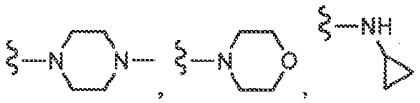






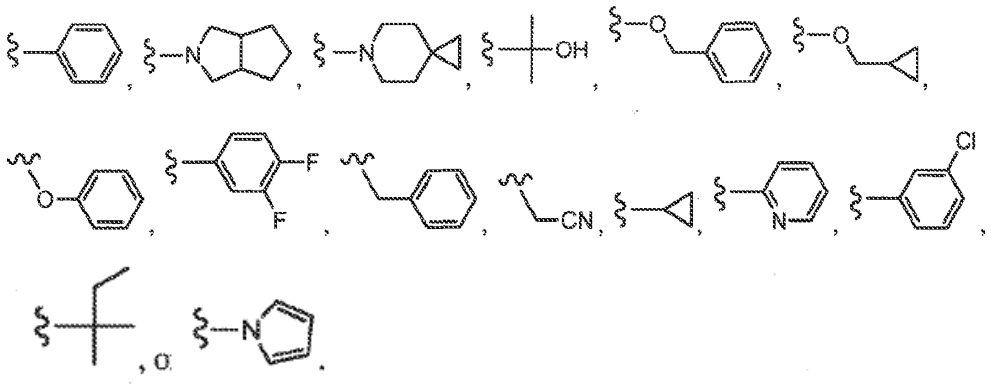
68. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 67, in cui R_2 è scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C5-C10 mono- o biciclico eterociclico anello in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

69. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 68, in cui R_2 è scelto tra Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,


, o CO_2H.

70. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 69, in cui R_3 è scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR.

71. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 70, in cui R_3 è scelto tra Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,



72. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 71, in cui o è 0.

73. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 71, in cui o è 1.

74. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 71, in cui o è 2.

75. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 74, in cui n è 0.

76. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 74, in cui n è 1.

77. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 74, in cui n è 2.

78. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 77, in cui p è 0.

79. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 77, in cui p è 1.

80. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 77, in cui p è 2.

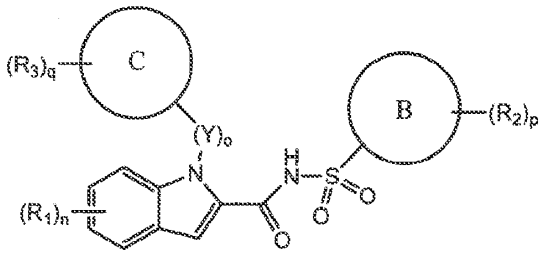
81. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56

fino a 80, in cui anello B è piridile.

82. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 81, in cui anello B è fenile.

83. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 56 fino a 82, in cui anello B e anello C sono fenile.

84. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 1, in cui il composto è di formula Ic:



Ic

o suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C5-C10 eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

Y è CR_2, O, S, SO, SO_2, o NR;

R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o C3-C8 cicloalchile, tutti e quattro i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile

C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_1 insieme agli atomi a cui sono legati formano un anello C5-C8 ciclico o eterociclico in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

R_2 è alogeno, OH, gruppo amminico, azide, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR, C3-C8 cicloalchile; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

R_3 è alogeno, CN, CO_2R, C1-C6 alchile, alchene, alchine, o fluoroalchile; C1-C6 alcossile, cicloalcossile, o fluoroalcossile; arile C6-C10 mono- o biciclico o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR, entrambi i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, o NR; o o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_3 possono formare un gruppo =CH2 o =O;

R_4 è H, CF_3, CO_2R, OH, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; $N(R)_2$, NRCOR, $CON(R)_2$, CN, alogeno, o SO_2R;

R è H, OH, C1-C6 alchile, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

n è 0, 1,2 o 3;

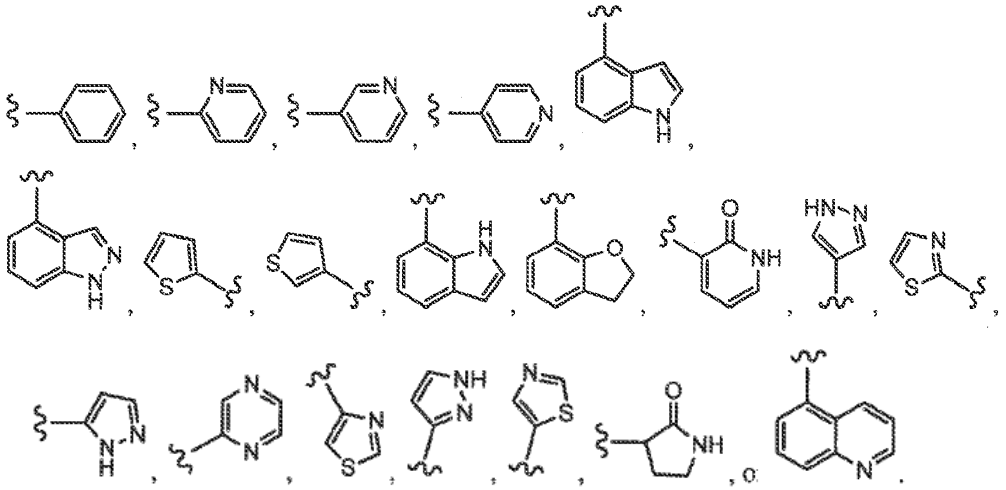
è O, 1,2, o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

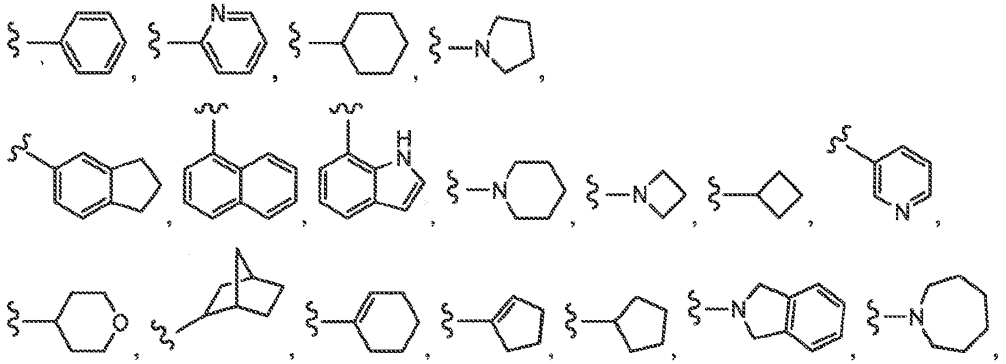
85. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 84, in cui anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, tiofene, diidrobenzofurano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(1H)-one, pirrolidinone, o chinolina.

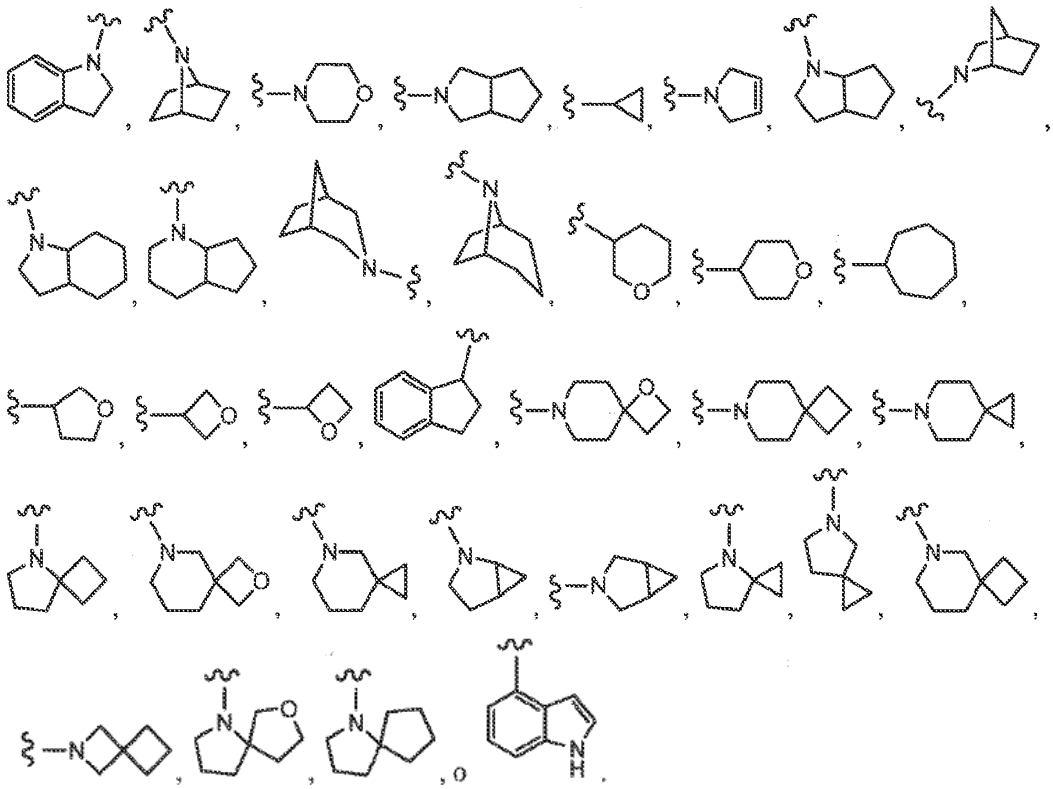
86. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 84 o 85, in cui anello B è scelto tra



87. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 86, in cui anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

88. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 87, in cui anello C è





89. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 88, in cui Y è O.

90. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 88, in cui Y è CH_2.

91. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 88, in cui Y è CH(C1-C6 alchile).

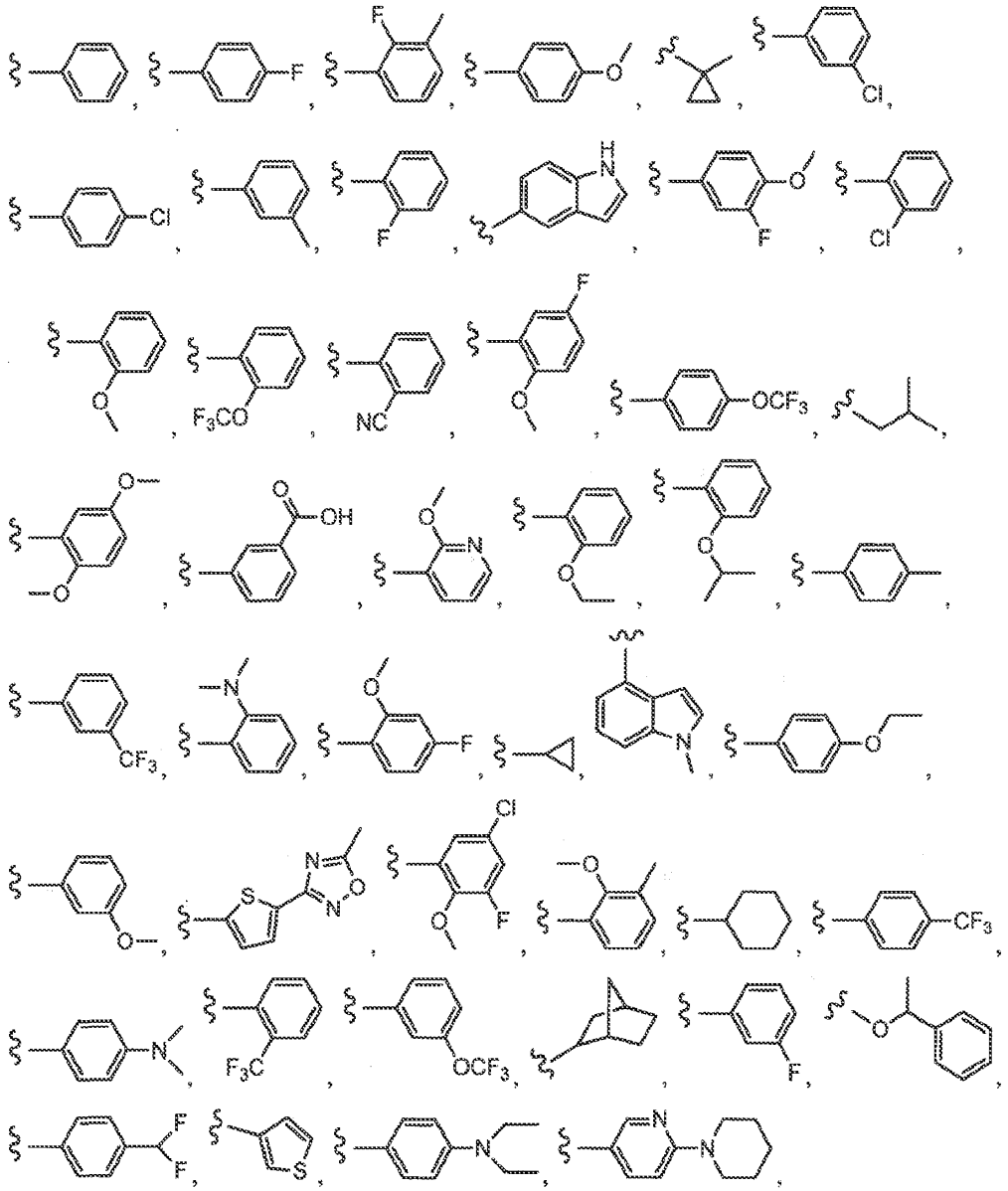
92. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 88, in cui Y è $CH(CH_3)$.

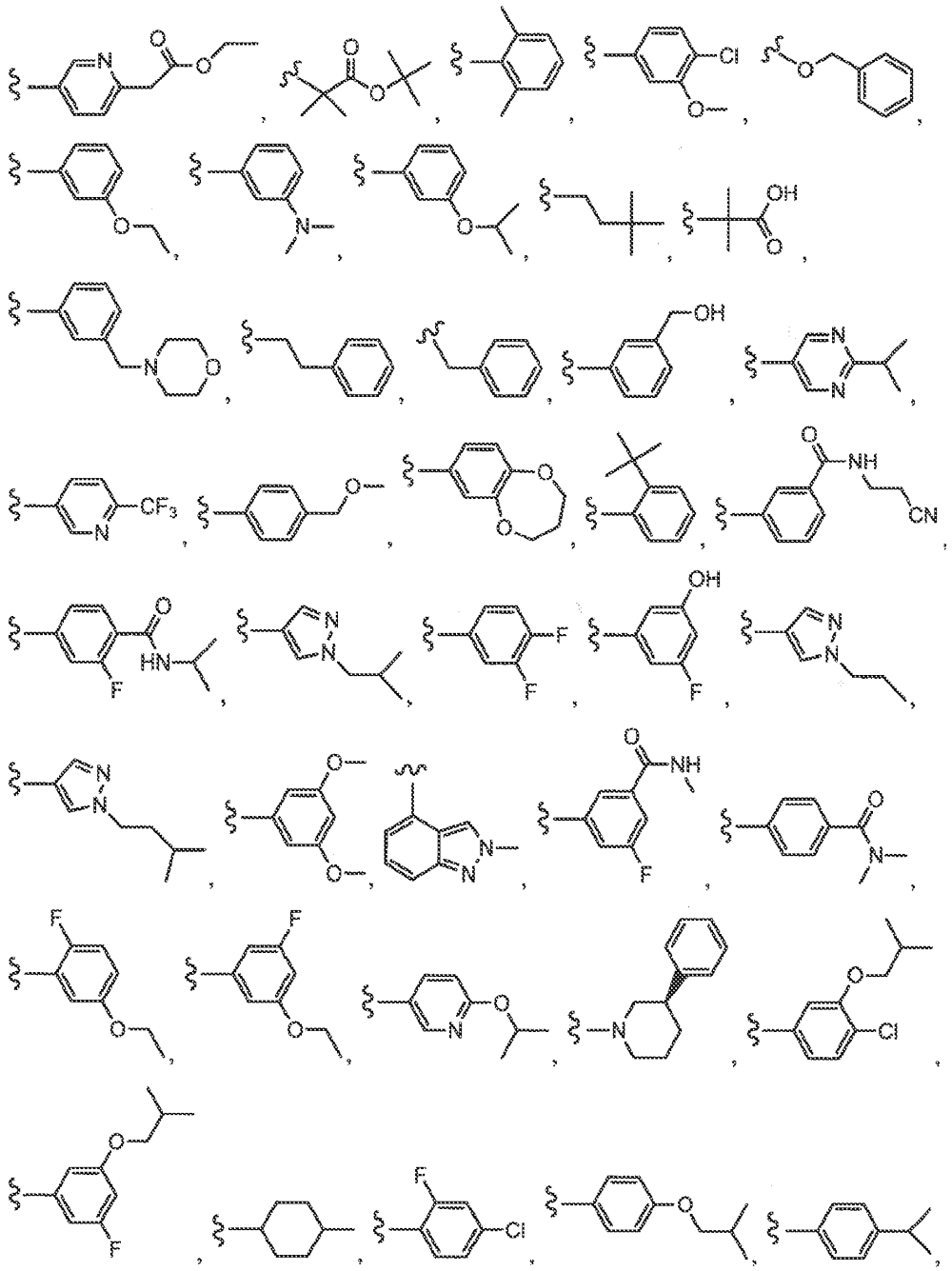
93. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 88, in cui Y è $CH(CH_2CH_3)$.

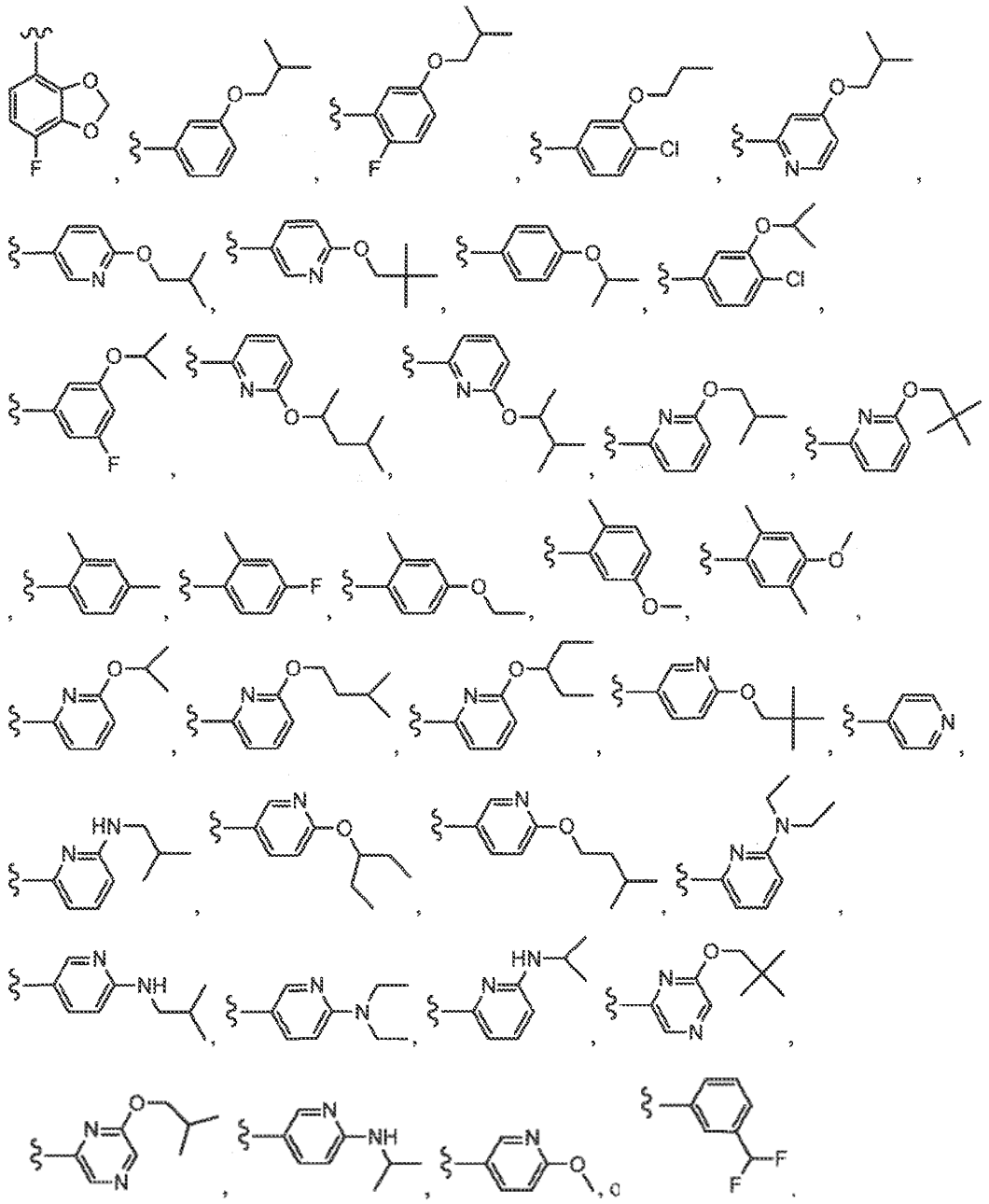
94. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 93, in cui R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile,

piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, o tiofene, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C5-C10 eteroarile, C5-C10 eterocicloalchile, o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

95. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 94, in cui R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,



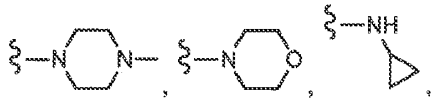




96. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 95, in cui R_2 è scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C5-C10 mono- o biciclico eterociclico anello in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere

sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

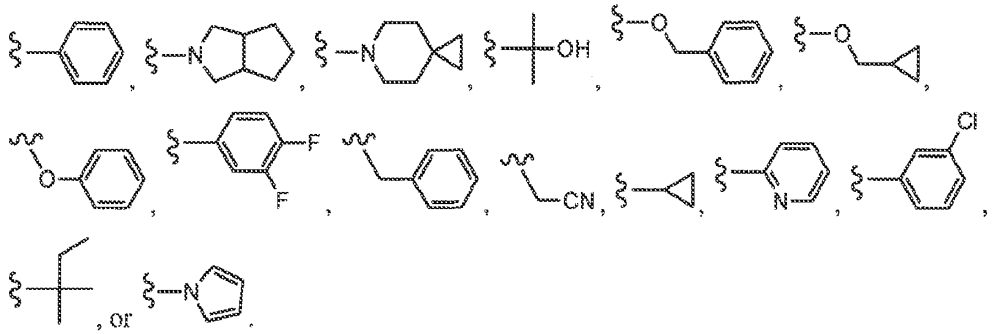
97. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 96, in cui R_2 è scelto tra Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



, o CO_2H.

98. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 97, in cui R_3 è scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR.

99. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 98, in cui R_3 è scelto tra Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,



100. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 99, in cui o è 0.

101. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 99, in cui o è 1.

102. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 99, in cui o è 2.

103. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84

fino a 102, in cui n è 0.

104. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 102, in cui n è 1.

105. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 102, in cui n è 2.

106. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 105, in cui p è 0.

107. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 105, in cui p è 1.

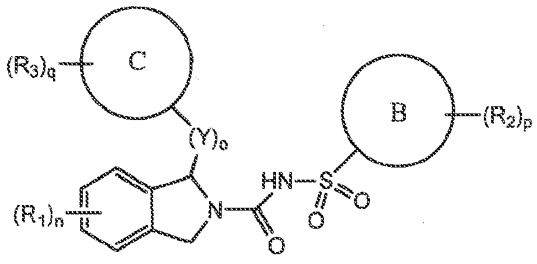
108. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 105, in cui p è 2.

109. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 108, in cui anello B è fenile.

110. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 109, in cui anello C è fenile.

111. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 84 fino a 110, in cui anello B e anello C sono fenile.

112. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 1, in cui il composto è di formula Id:



Id

o suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C5-C10 eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C6-C10 mono- o biciclico arilico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da N, O, o S, o un anello C3-C10 mono- o biciclico cicloalchilico;

Y è CR_2, O, S, SO, SO_2, o NR;

R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o C3-C8 cicloalchile, tutti e quattro i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due R_1 insieme agli atomi a cui sono legati formano un anello C5-C8 ciclico o eterociclico in cui fino a 2 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

R_2 è alogeno, OH, gruppo amminico, azide, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, arile C6-C10 mono- o biciclico, anello C5-C10 mono- o biciclico eteroarilico o eterociclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR, C3-C8 cicloalchile; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

R_3 è alogeno, CN, CO_2R, C1-C6 alchile, alchene, alchine, o fluoroalchile; C1-C6 alcossile, cicloalcossile, o fluoroalcossile; arile C6-C10 mono- o biciclico o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR, entrambi i quali possono essere sostituiti con alogeno, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, CN, CO_2H, gruppo amminico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; eterocicloalchile

C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, o NR; o o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH_2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, O_2 o NR; o due R_3 possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H, CF_3, CO_2R, OH, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR; $N(R)_2$, NRCOR, $CON(R)_2$, CN, alogeno, o SO_2R;

R è H, OH, C1-C6 alchile, arile C6-C10 mono- o biciclico, eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; C3-C8 cicloalchile o eterocicloalchile in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, o NR;

n è 0, 1, 2 o 3;

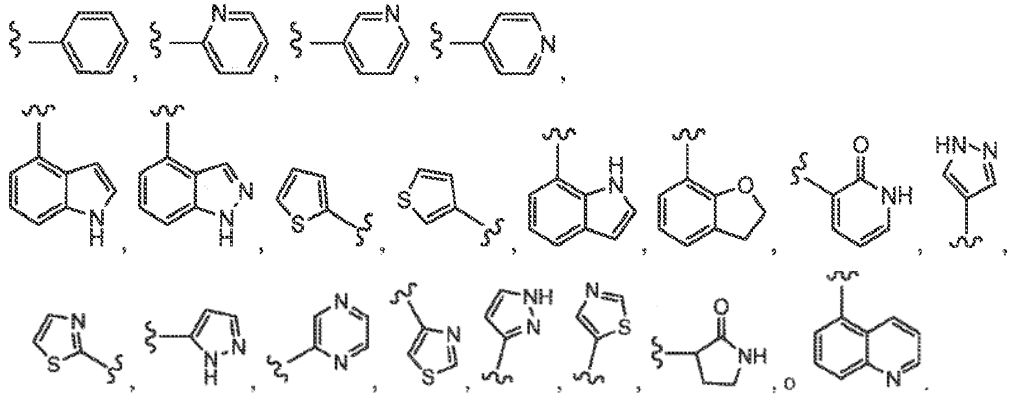
o è 0, 1, 2, o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

113. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 112, in cui anello B è fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, tiofene, diidrobenzofurano, pirazina, indazolo, tiazolo, piridin-4(1H)-one, pirrolidinone, o chinolina.

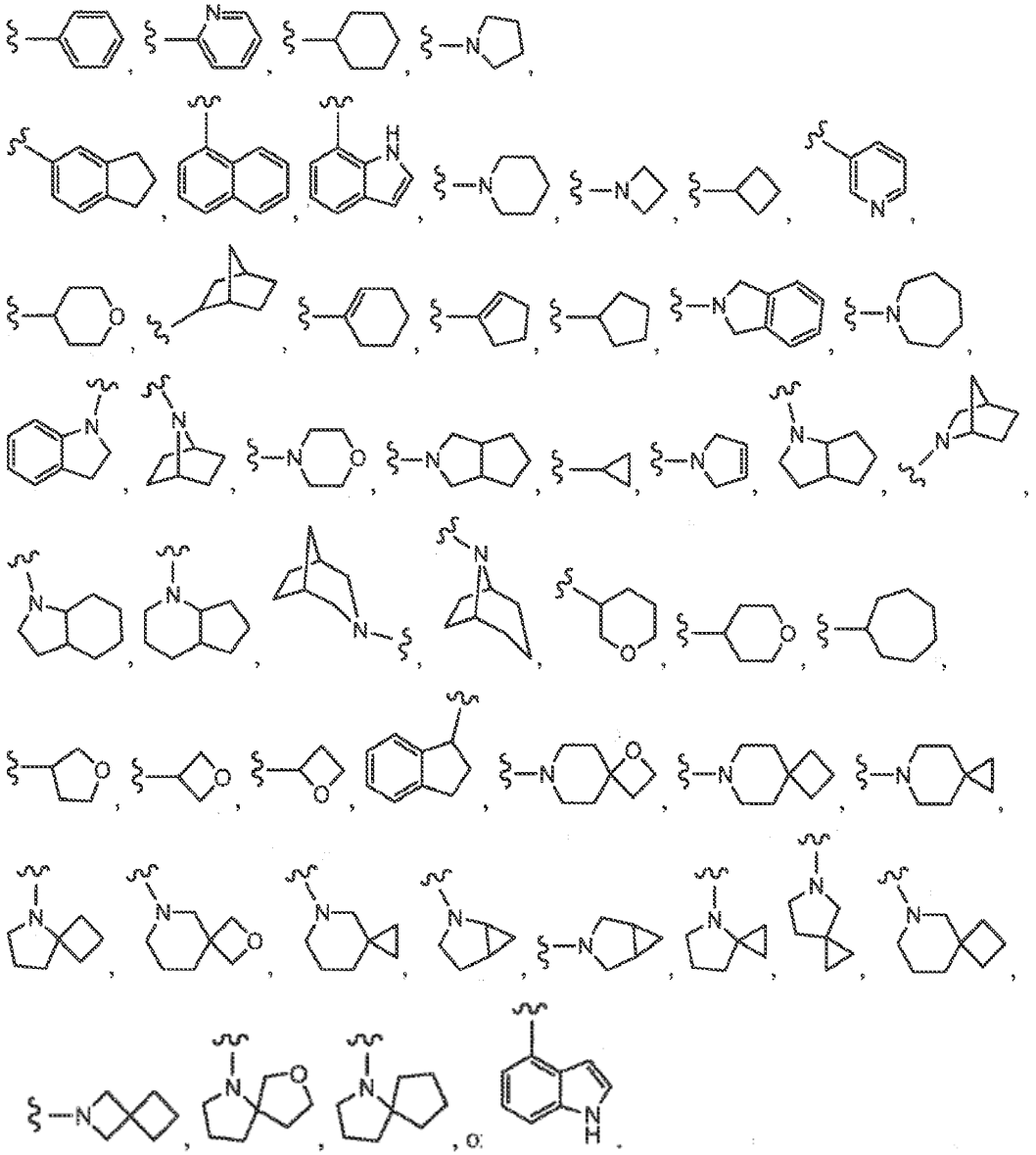
114. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 112 o 113, in cui anello B è scelto tra



115. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni

112 fino a 114, in cui anello C è fenile, indolo, cicloalchile, piridile, pirrolidina, naftalene, o diidroindene.

116. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 115, in cui anello C è



117. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 116, in cui Y è O.

118. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni

112 fino a 116, in cui Y è CH_2.

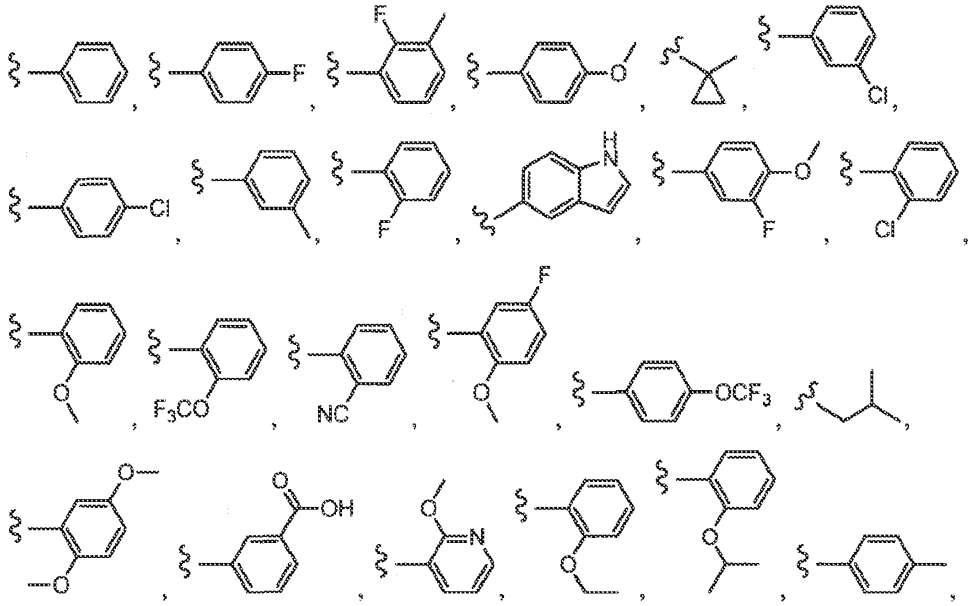
119. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 116, in cui Y è CH(C1-C6 alchile).

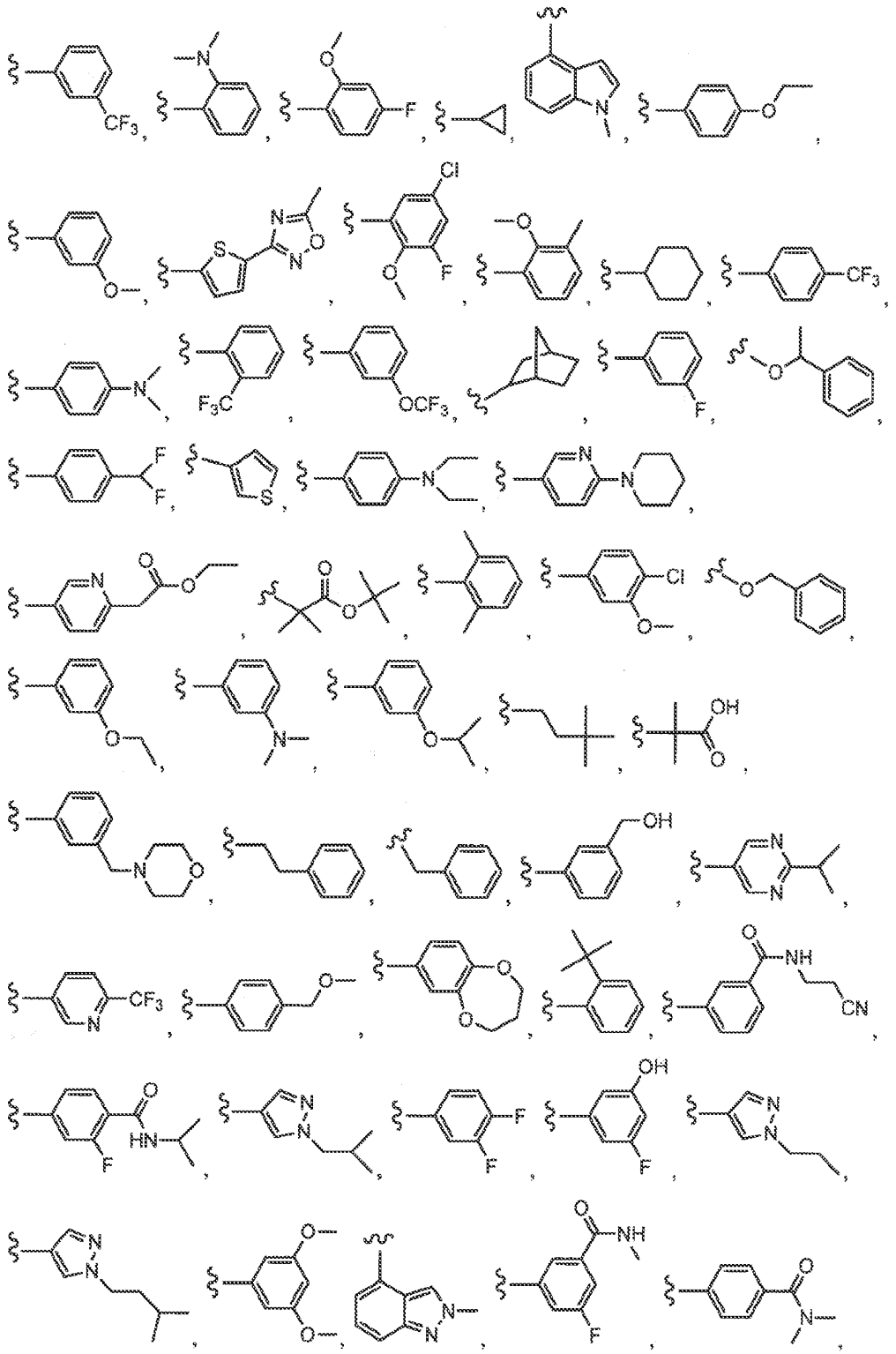
120. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 116, in cui Y è $CH(CH_3)$.

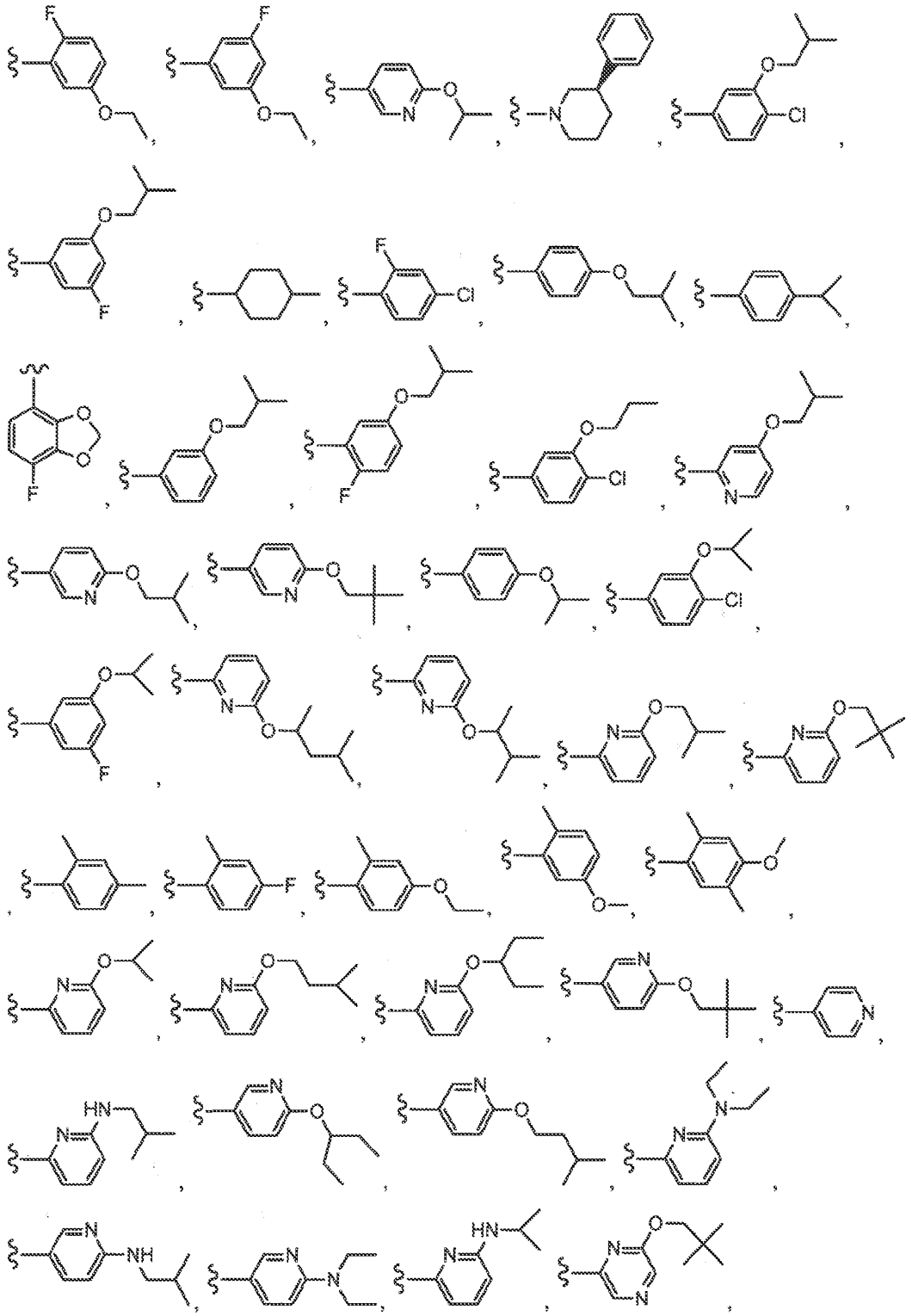
121. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 116, in cui Y è CH_3).

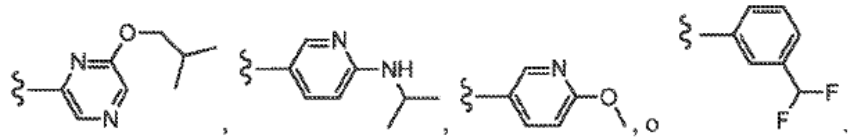
122. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 121, in cui R_1 è alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, o tiofene, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C5-C10 eteroarile, C5-C10 eterocicloalchile, o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

123. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 122, in cui R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$,



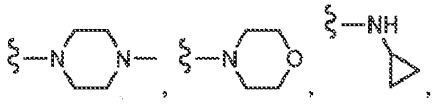






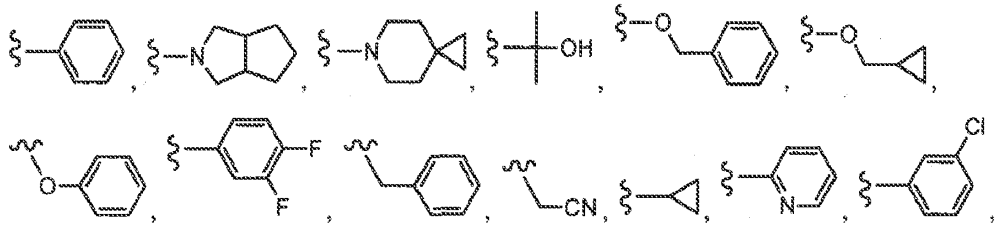
124. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 123, in cui R_2 è scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, C5-C10 mono- o biciclico eterociclico anello in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti con O, S, N, o NR; o un (C1-C8 alchil)-R_4 in cui fino a tre unità CH2 possono essere sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR.

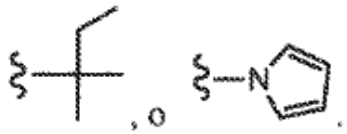
125. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 124, in cui R_2 è scelto tra Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, CH_3, , CH2CH3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $OCH(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NRCH_2)_2OH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,


, o CO_2H.

126. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 125, in cui R_3 è scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o eteroarile C5-C10 mono- o biciclico in cui fino a 4 atomi di carbonio possono essere sostituiti da O, S, N, o NR.

127. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 126, in cui R_3 è scelto tra Cl, F, CN, CH_3, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CO_2CH_3, tBu, $=CH_2$, =O,





128. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 127, in cui o è 0.

129. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 127, in cui o è 1.

130. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 127, in cui o è 2.

131. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 130, in cui n è 0.

132. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 130, in cui n è 1.

133. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 130, in cui n è 2.

134. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 133, in cui p è 0.

135. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 133, in cui p è 1.

136. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 133, in cui p è 2.

137. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 136, in cui anello B è fenile.

138. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 137, in cui anello B è piridile.

139. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 138, in cui anello C è fenile.

140. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 139, in cui anello B e anello C sono fenile.

141. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto di una qualsiasi delle realizzazioni 112 fino a 140, in cui anello B è piridile e anello C è fenile.

142. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un composto della realizzazione 1, in cui il composto è scelto tra Tabella 1.

143. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente il composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 142 e un veicolo accettabile farmaceuticamente.

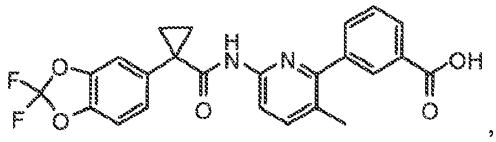
144. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 143, comprendente inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi.

145. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un modulatore di CFTR, o un agente anti-infiammatorio.

146. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore di CFTR.

147. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore di CFTR.

148. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è

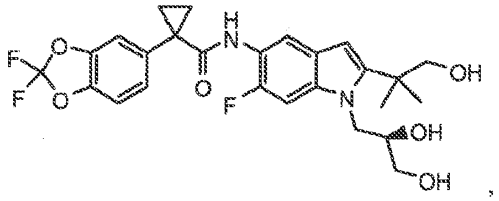


,

o suo sale accettabile farmaceuticamente.

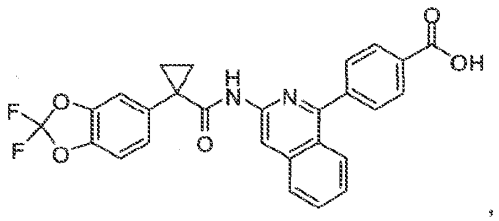
149. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione

144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



o suo sale accettabile farmaceuticamente.

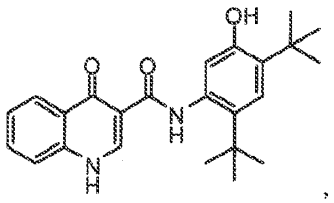
150. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



o suo sale accettabile farmaceuticamente.

151. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore di CFTR.

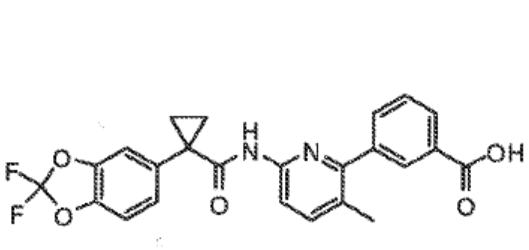
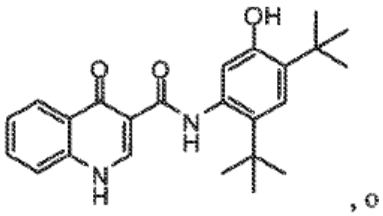
152. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



o suo sale accettabile farmaceuticamente.

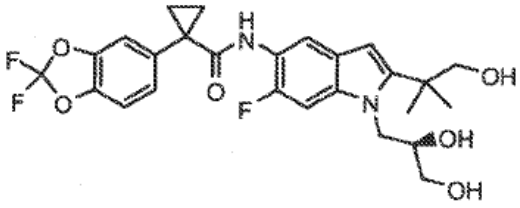
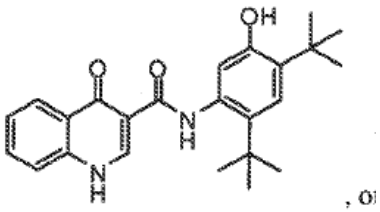
153. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono un correttore di CFTR e un potenziatore di CFTR.

154. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono


e

, o

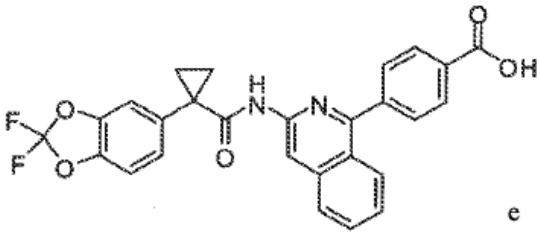
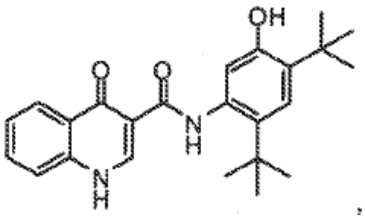
o loro sali accettabili farmaceuticamente.

155. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono


e

, o

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

156. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica della realizzazione 144, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono


e

,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

157. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un metodo per trattare fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare al paziente una quantità efficace del composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 142 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 143 fino a 156.

158. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 157, comprendente inoltre il somministrare al paziente uno o più agenti terapeutici aggiuntivi prima, contemporaneamente, o dopo il composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 137 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle

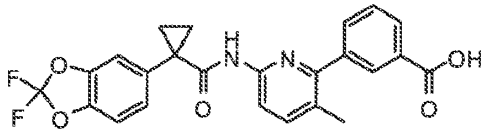
realizzazioni 138 fino a 151.

159. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un modulatore di CFTR, o un agente anti-infiammatorio.

160. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore di CFTR.

161. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore di CFTR.

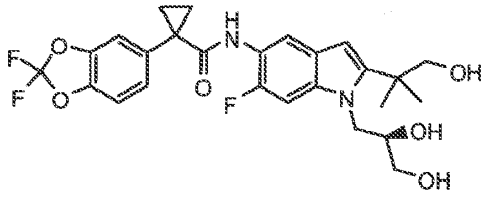
162. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

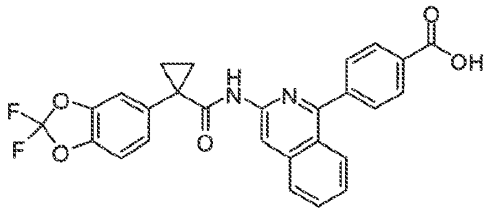
163. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

164. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è

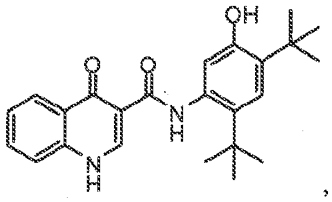


,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

165. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore di CFTR.

166. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo della realizzazione 158, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

167. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 157 fino a 166, in cui il paziente è omozigote nella mutazione F508del CFTR.

168. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il metodo di una qualsiasi delle realizzazioni 157 fino a 166, in cui il paziente è eterozigote nella mutazione F508del CFTR.

169. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta un kit comprendente il composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 142 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 143 fino a 156, e istruzioni per il suo uso.

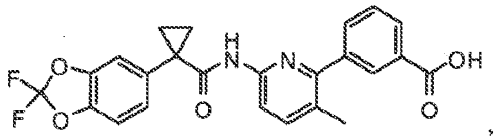
170. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 169, comprendente inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi.

171. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un modulatore di CFTR, o un agente anti-infiammatorio.

172. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore di CFTR.

173. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore di CFTR.

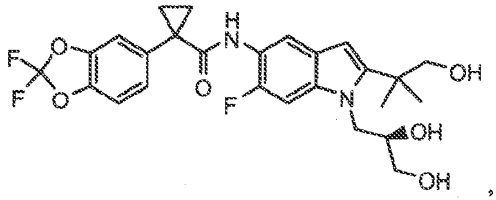
174. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

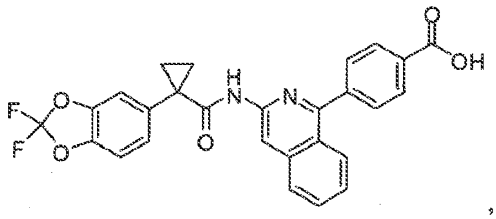
175. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

176. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è

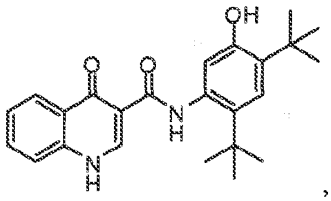


,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

177. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore di CFTR.

178. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui l'agente terapeutico aggiuntivo è

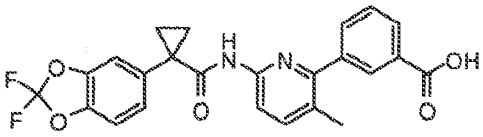


,

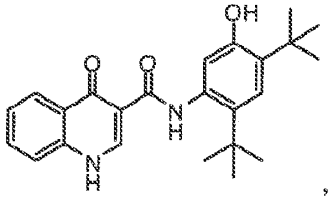
o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

179. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono un correttore di CFTR e un potenziatore di CFTR.

180. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



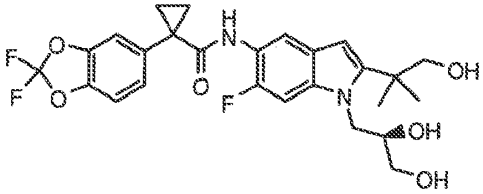
e



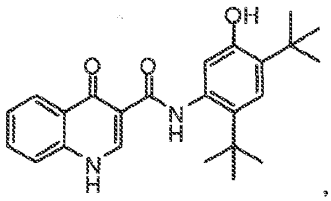
,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

181. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



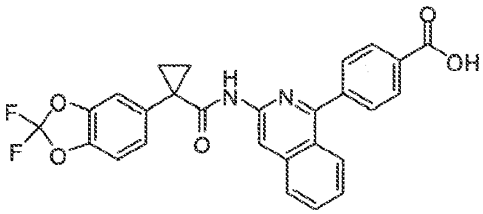
e



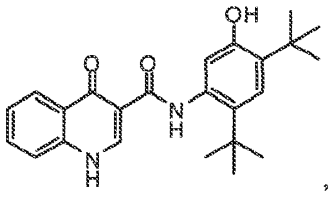
,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

182. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 170, in cui gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



e



,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

183. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit di una qualsiasi delle realizzazioni 169 fino a 182, in cui il composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 142 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 143 fino a 156 e gli uno o più agenti terapeutici aggiuntivi sono in contenitori separati.

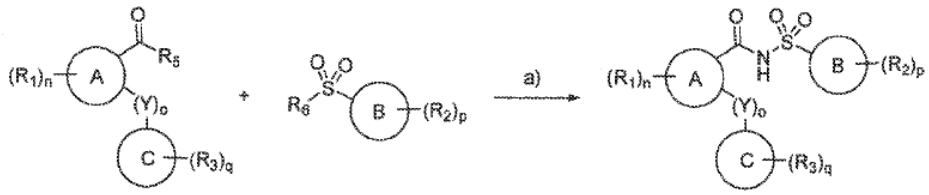
184. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit di una qualsiasi delle realizzazioni 169 fino a 182, in cui il composto di una qualsiasi delle realizzazioni 1 fino a 142 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle realizzazioni 143 fino a 156 e gli uno o più agenti terapeutici aggiuntivi sono nello stesso contenitore.

185. In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta il kit della realizzazione 183 o 184, in cui il contenitore è un flacone, fiala, o confezione *blister*, o loro combinazione.

Metodi per preparare Composti di Formula I

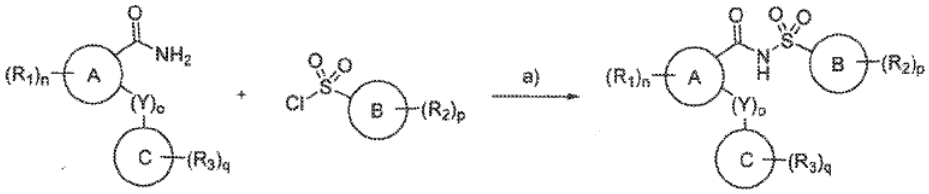
Composti dell'invenzione possono essere preparati mediante metodi noti e come illustrato negli schemi I-XXI. Anello A, B, C e R, R_1, R_2, R_3, R_4, X, Y, Z e n, o, p, q sono come definiti nella descrizione se non indicato diversamente di seguito per ciascuno schema individuale.

Schema I



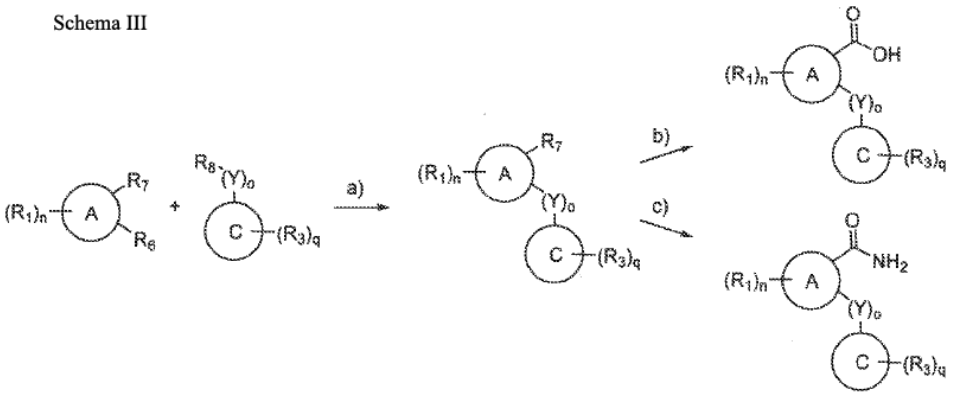
a) R_5 = OH, R_6 = NH_2: HATU, Et_3N o $(i\text{-}Pr)_2NEt$ o K_2CO_3 o Na_2CO_3, DMF o CH_2Cl_2 o NMP; R_5 = OH, R_6 = NH_2: $SOCl_2$, CH_2Cl_2 e DMF (quantità catalitica), poi Et_3N, CH_2Cl_2; R_5 = NH_2, R_6 = Cl: NaH o Cs_2CO_3, DMF o THF; o piridina CH_2Cl_2.

Schema II



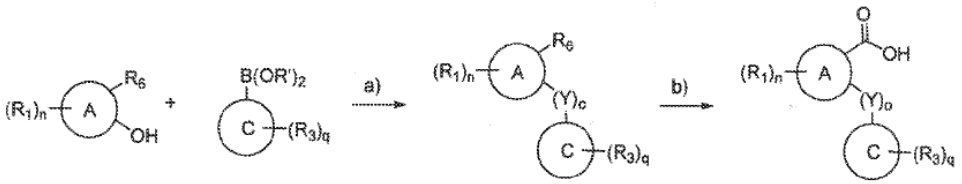
a) NaH o Cs_2CO_3, DMF o THF; o piridina, CH_2Cl_2.

Schema III



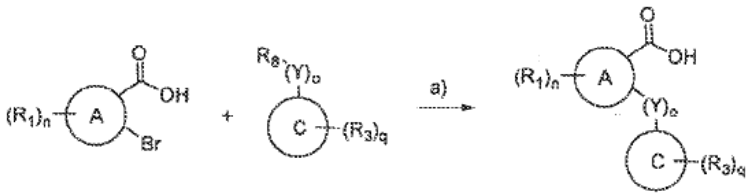
a) R_7 = CN o CO_2R', R_6 = alogeno (Cl o Br), Y =legame,R_8 = acido o estere boronico $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, $NaHCO_3$ o Na_2CO_3, acqua, DMA o DME; Y = O or N(R'), R_8 = H: NaH o Cs_2CO_3 o KHMDS; DMF or DMSO o diossano o DMF/THF; Y = O, R_8 = H: $Cu(OTf)_2$, Cs_2CO_3, toluene; Y = C(R')(R''), R_8 = ZnBr: $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ e tBu_3P*HBF_4, THF; Y = C(R')(R''), R_8 = Cl o Br: K_2CO_3 o KOH, DMF o *i*-PrOH. b) KOH o NaOH o LiOH, acqua, *i*-PrOH o EtOH o MeOH; o HCl in AcOH. c) H_2O_2, NaOH, EtOH; o KOH, EtOH.

Schema IV



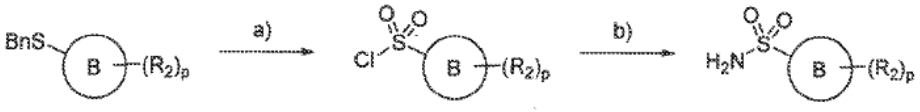
a) R_6 = Br, CN o CO_2R'': $Cu(OAc)_2$, piridina, DCE; b) R_6 = Br o è assente *n*-BuLi, THF, CO_2.

Schema V



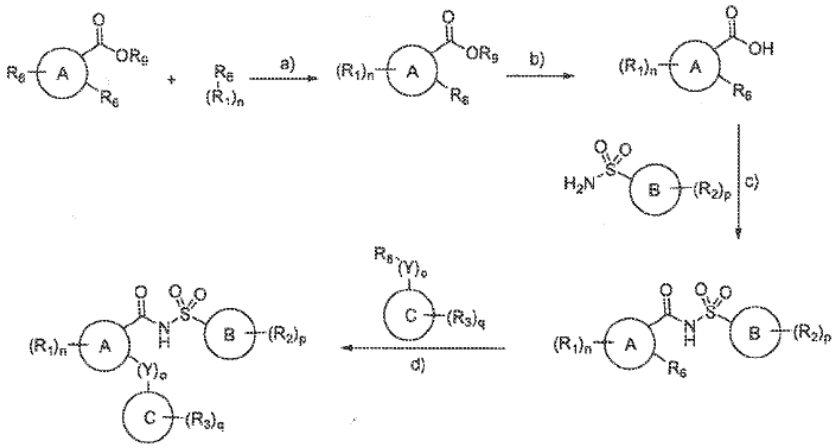
a) $Cu(OTf)_2$, Cs_2CO_3, toluene. Y = O, R_8= H.

Schema VI



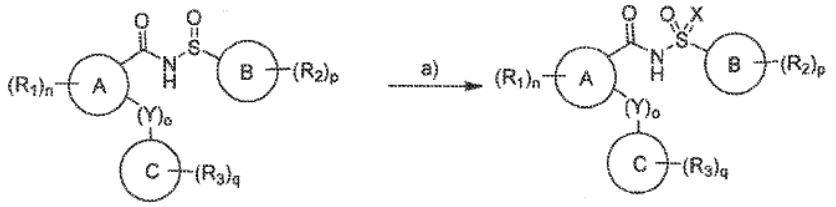
a) Cl_2, acqua, $CHCl_3$; b) NH_3 o NH_4OH, MeOH o CH_2Cl_2 o diossano.

Schema VII



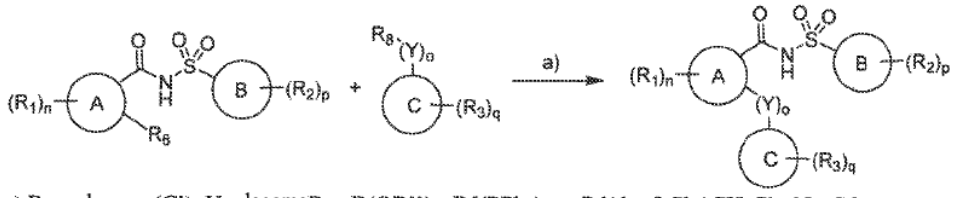
a) R_6= alogeno (Cl), $R_8 = B(OR'')_2$, R_9 = un gruppo protettivo (terz-butile) o quando R_8 è assente R_1= porzione contenente N: EtOH, toluene, acqua, Na_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$ o. NaH e DMF; b) TFA, CH_2Cl_2; c) CDI, NaH, DMF ; d) C=porzione contenente N, Y e R_8 sono assenti o R_8 = NHR, NH_2 o NRR: K_2CO_3, DMSO o CsF, K_2CO_3, DMSO.

Schema VIII



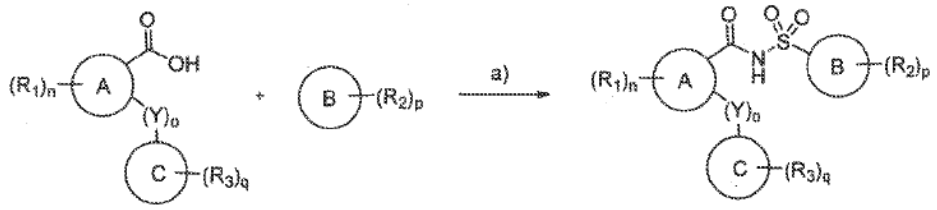
a) X= NH: $(CH_3)_3COK$, CH_3CN, HMDS, *N*-clorosuccinammide; X = NCH_3 o NR: CH_3NH_2 o RNH_2, CH_3CN, *N*- clorosuccinammide.

Schema IX



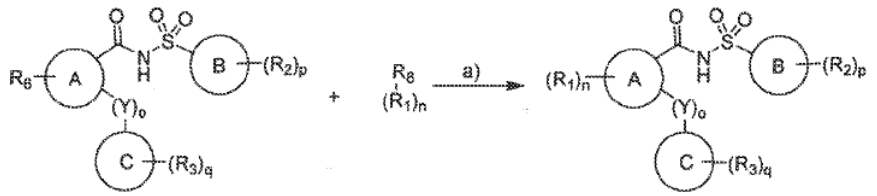
a) R_6= alogeno (Cl), Y = legame R_8= $B(OR'')_2$: $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, Na_2CO_3, DMF, acqua o diossano o DMA.

Schema X



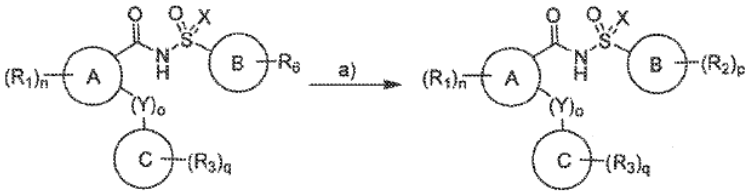
a) CSI, CH_2Cl_2, 45 min, poi Et_3N, B=porzione contenente N.

Schema XI



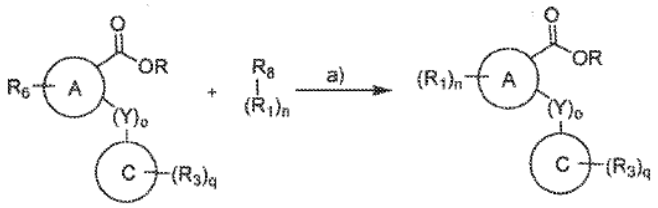
a) R_6 = alogeno (Cl), Y = legame o Y = O, R_8 = $B(OR'')_2$: $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, K_2CO_3 o K_3PO_4, DMF; R_6 = alogeno (Cl), Y = legame R_8 = H: CsF, DMSO, poi R_1= porzione contenente N; R_6 = $B(OR'')_2$, Y = C(R')(R''), R_8 = alogeno (Br): $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, K_2CO_3, DMF; R_6 = alogeno (Cl), R_8 = H o R_8 è assente, R_1= porzione contenente N: *trans*-diamminocicloesano, DMF, CuI; R_6= alogeno (Cl), Y = legame, R_8 = $B(OR'')_2$, R_1=porzione contenente C3-C8 cicloalchile opzionalmente sostituito: PEPPSI™-IPr catalizz. K_2CO_3, diossano.

Schema XII



a) R_6 = alogeno (F, Cl), Y = legame o Y = O, $R_2 = NH_2$, p = 1, X= O: NH_4OH; $R_6 = NO_2$, Y = O, $R_2 = NH_2$, p = 1, X = O: CH_3COOH, Zn; R_6 = OMe, Y = C(R')(R''), R_2 is =O, p = 1, X = O: CH_3COOH o diossano, HBr o HCl; $R_6 = NO_2$, $R_2 = NH_2$, p = 1, X = NH: MeOH, Pd/C; R_6 = aldeide, X = O, Y = C(R')(R''), R_2 = idrossialchile: $NaBH_4$, MeOH.

Schema XIII



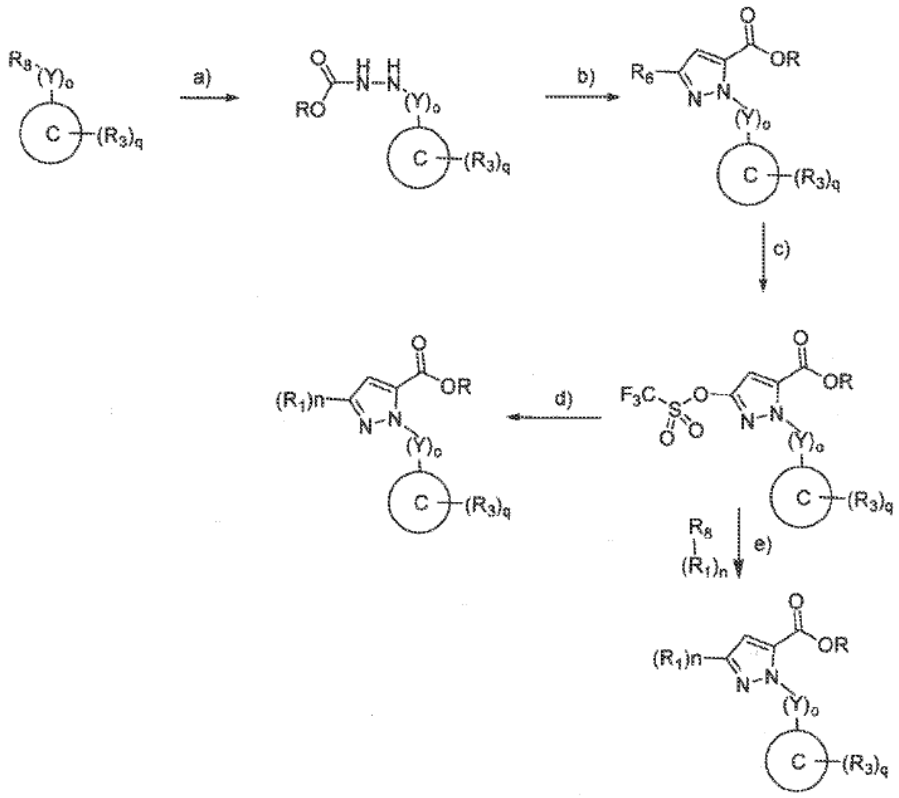
a) R = alchile o H, R_6 = alogeno (Cl), $R_8 = NH_2$ o OH, Y = O: DMA o NaH e DMF; R = alchile, R_6= alogeno (Cl), R_8= alchino: DMF, Et_3N, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, PPh_3; R = alchile R_6= alogeno (Cl), Y = O, R_8 = ZnBr: $Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2$, poi sol. acq. sat. di EDTA sale disodico e sol. acq. sat. di NH_4Cl.

Schema XIV



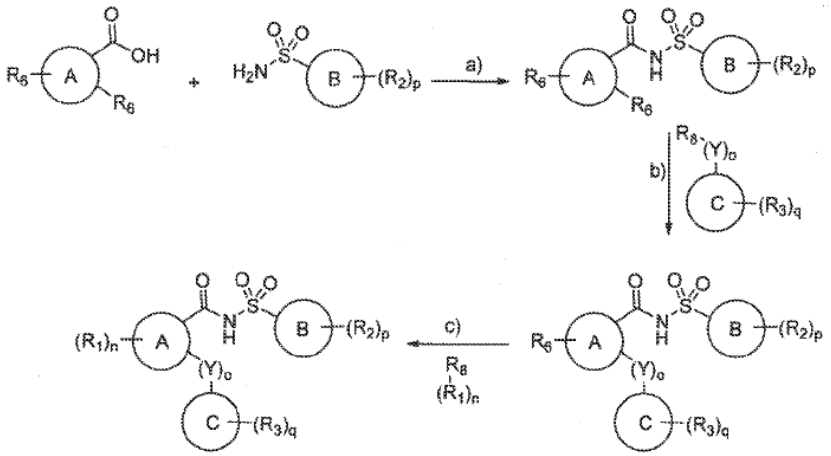
a) R_6 = alogeno (I): $(CH_3)_3CMgCl$, CuCN, THF; b) acido 3-clorobenzoperossoico, CH_2Cl_2 c) R_7 = CN: TMSCN, Et_3N, CH_3CN.

Schema XV



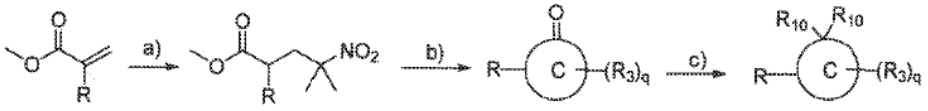
a) R_8 = Cl, Y = C(R')(R''), o = 1, R = alchile (ad es., metil): metil N-amminocarbammato, K_2CO_3, DMF; b) R_6 = OH: dimetil but-2-indioato, MeOH, poi NaOMe c) piridina, toluene, anidride triflica; d)R_1= estere boronico: Bis(pinacolato)diboro, , KOAc, diossano,Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2, DPPF e) Y = C(R')(R''), o = 1, R = alchile (ad es., metile):R_8 = acido boronico,K_2CO_3, diossano, Pd(dppf)Cl_2*CH_2Cl_2.

Schema XVI



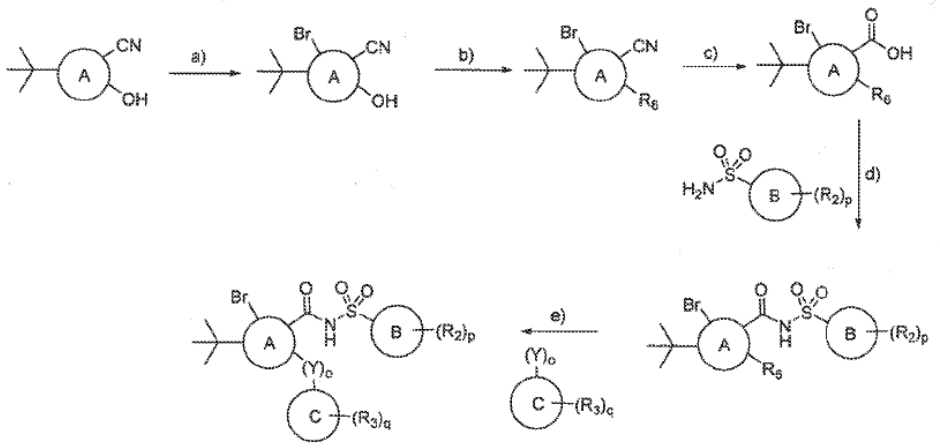
a) R_6= alogeno (Cl): CDI, NaH, DMF b) R_8 è assente, Y o o = 0: C=porzione contenente N o R_8= $B(OR'')_2$, Y o o = 0: K_2CO_3, DMSO o Na_2CO_3, DMF, acqua, $Pd(PPh_3)_4$, c) $R_8 = B(OR'')_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, DMF o R_8 è assente: R_1= porzione contenenteN, n = 1: CsF, DMSO.

Schema XVII



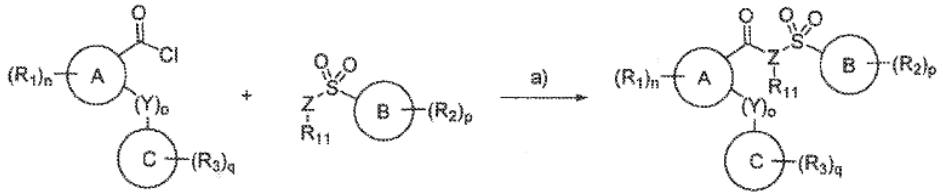
a) R = alchile (metile, etile): 2-nitropropano, diossano, benziltrimetilammonio idrossido b) R_3 = gruppo gem-dimetilico, q = 1, C = porzione contenente : $NiCl_2$ $6H_2O$, acqua, MeOH, $NaBH_4$; c) R_{10} = H o D: $LiAlH_4$, THF o $LiAlD_4$, THF.

Schema XVIII



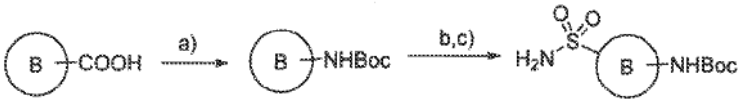
a) NBS, DCE; b) R_6 = Cl: $POCl_3$, PCl_5; c) R_6 = Cl: KOH, acqua ,*i*-PrOH; d) CDI e DMF, poi una miscela contenente la solfonammide desiderata e NaH in DMF; e) C=porzione contenente N, Y o o = 0: K_2CO_3, DMSO.

Schema XIX



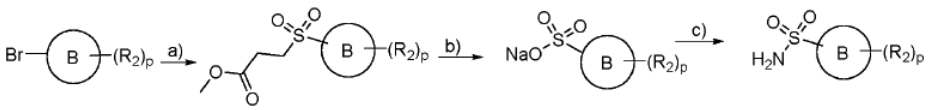
a) Z = CH_2, R_{11} = CO_2R, R = alchile (metile): NaH, DMF.

Schema XX



a)Et_3N, $(CH_3)_3COH$, DPPA; b) MTBE, $(CH_3)_2CHMgCl$ in THF, poi SO_2; c) CH_3COONa, H_2NOSO_3H.

Schema XXI



a) DMSO, SMOPS; b) THF/MeOH 1:1, NaOMe in MeOH; c) DMSO, H_2NOSO_3H, CH_3COONa.

Sali accettabili farmaceuticamente e profarmaci di composti di formule I-Id

Si comprenderà anche che certi composti delle composizioni della presente invenzione possono esistere in forma libera per il trattamento, o dove appropriato, come un derivato accettabile farmaceuticamente o un suo profarmaco. Secondo la presente invenzione, un derivato accettabile farmaceuticamente include sali accettabili farmaceuticamente.

Come usato nella presente, il termine "sale accettabile farmaceuticamente" si riferisce a quei sali che sono, nell'ambito di un ponderato giudizio medico, adatti per l'uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali inferiori senza indebita tossicità, irritazione, risposta allergica e simili e sono commisurati a un ragionevole rapporto rischio/beneficio. Un "sale accettabile farmaceuticamente" significa qualsiasi sale non tossico di un composto della presente invenzione che, dopo somministrazione a un ricevente, è in grado di fornire, direttamente o indirettamente, un composto della presente invenzione o un metabolita attivo come inibitore o suo residuo.

I sali accettabili farmaceuticamente sono ben noti nella tecnica. Per esempio, S. M. Berge, et al. descrivono i sali accettabili farmaceuticamente in dettaglio in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. I sali accettabili farmaceuticamente dei composti della presente invenzione includono quelli derivati da acidi e basi inorganici e organici adatti. Esempi di sali di addizione di acidi accettabili farmaceuticamente e non tossici sono sali di un gruppo amminico formati con acidi inorganici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido fosforico, acido solforico e acido perclorico o con acidi organici come acido acetico, acido ossalico, acido maleico, acido tartarico, acido citrico, acido succinico o acido malonico o utilizzando altri metodi usati nella tecnica come lo scambio ionico. Altri sali accettabili farmaceuticamente includono adipato, alginato, ascorbato, aspartato,

benzensolfonato, benzoato, bisolfato, borato, butirrato, canforato, canforasolfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsolfato, etansolfonato, formiato, fumarato, glucoeptonato, glicerofosfato, gluconato, emisolfato, eptanoato, esanoato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato, lattobionato, lattato, laurato, lauril solfato, malato, maleato, malonato, metansolfonato, 2-naftalensolfonato, nicotinato, nitrato, oleato, ossalato, palmitato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, stearato, succinato, solfato, tartrato, tiocianato, p-toluensolfonato, undecanoato, valerato e simili. I sali derivati da basi appropriate includono sali di metallo alcalino, metallo alcalino terroso, ammonio e $N^+(C_{1-4}$alchile). La presente invenzione prevede anche la quaternizzazione di qualsiasi gruppo contenente azoto basico dei composti qui descritti. Prodotti solubili o disperdibili in acqua o olio possono essere ottenuti mediante tale quaternizzazione. I sali di metalli alcalini o alcalino terrosi rappresentativi includono sodio, litio, potassio, calcio, magnesio e simili. Altri sali accettabili farmaceuticamente includono, quando appropriato, ammonio non tossico, ammonio quaternario e cationi amminici formati usando controioni come alogenuro, idrossido, carbossilato, solfato, fosfato, nitrato, alchil solfonato inferiore e aril solfonato.

Composizioni farmaceutiche

Veicolo, adiuvante o vettore accettabile farmaceuticamente

In un aspetto, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula Ib-iii o un suo sale accettabile farmaceuticamente e un veicolo, adiuvante o vettore accettabile farmaceuticamente.

Come descritto sopra, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono inoltre un veicolo, adiuvante o vettore accettabile farmaceuticamente, che, come qui utilizzato, include qualsiasi solvente, diluente o altro veicolo liquido, coadiuvanti di dispersione o sospensione, agenti tensioattivi, agenti isotonici, agenti addensanti o emulsionanti, conservanti, leganti solidi, lubrificanti e simili, come adatti alla particolare forma di dosaggio desiderata. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a edizione, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia e *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick e J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, descrivono vari veicoli usati nella formulazione di

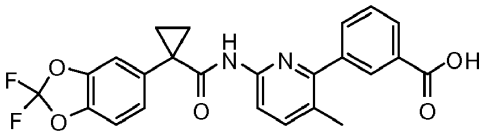
composizioni accettabili farmaceuticamente e tecniche note per la loro preparazione. Eccetto nella misura in cui qualsiasi veicolo convenzionale è incompatibile con i composti dell'invenzione, ad esempio producendo un effetto biologico indesiderabile o interagendo in altro modo in maniera deleteria con qualsiasi altro componente(i) della composizione accettabile farmaceuticamente, il suo uso è contemplato nell'ambito della presente invenzione. Alcuni esempi di materiali che possono fungere da veicoli accettabili farmaceuticamente includono, ma non sono limitati a, scambiatori di ioni, allumina, stearato di alluminio, lecitina, proteine del siero, come l'albumina di siero umano, sostanze tampone come fosfati, glicina, acido sorbico o sorbato di potassio, miscele di gliceridi parziali di acidi grassi vegetali saturi, acqua, sali o elettroliti, come protamina solfato, disodio idrogeno fosfato, potassio idrogeno fosfato, sodio cloruro, sali di zinco, silice colloidale, trisilicato di magnesio, polivinilpirrolidone, poliacrilati, cere, polimeri a blocchi di polietilene-poliossipropilene, grasso di lana, zuccheri come lattosio, glucosio e saccarosio; amidi come amido di mais e amido di patate; cellulosa e suoi derivati come sodio carbossimetilcellulosa, etilcellulosa e acetato di cellulosa; adragante in polvere; malto; gelatina; talco; eccipienti come burro di cacao e cere per supposte; oli come olio di arachidi, olio di semi di cotone; olio di cartamo; olio di sesamo; olio d'oliva; olio di mais e olio di soia; glicoli; un tale glicole propilenico o glicole polietilenico; esteri come etil oleato e etil laurato; agar; agenti tampone come idrossido di magnesio e idrossido di alluminio; acido alginico; acqua apirogena; soluzione salina isotonica; soluzione di Ringer; alcol etilico e soluzioni tampone di fosfato, nonché altri lubrificanti compatibili non tossici come sodio laurilsolfato e magnesio stearato, nonché agenti coloranti, agenti di distacco, agenti di rivestimento, agenti dolcificanti, aromatizzanti e profumanti, conservanti e antiossidanti possono anche essere presenti nella composizione, secondo il giudizio del formulatore.

Agente(i) terapeutico aggiuntivo

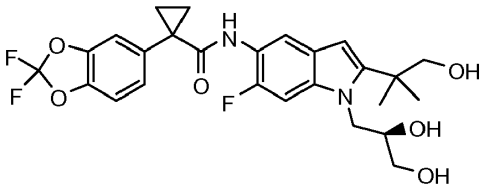
In un'altra realizzazione, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi. In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore CFTR. In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore CFTR. In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore CFTR. In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica

comprende un composto di formula Ib-iii e uno o più dei seguenti agenti terapeutici aggiuntivi.

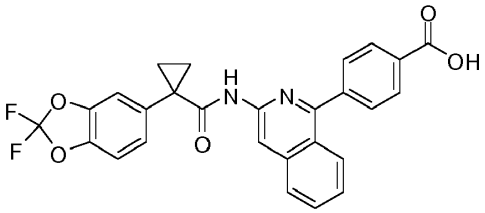
In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra:



acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente;



(*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o un suo sale accettabile farmaceuticamente; o



acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-

(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente e acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente e acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-

piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-

difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3- fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile

farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-diffuorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica della presente invenzione comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o

loro sali accettabili farmaceuticamente

È descritta anche una composizione farmaceutica comprendente 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-

(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-

difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropan-carbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropan-carbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o 4-(3-(1-(2,2-diffuorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico,(*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-

isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(22-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-diffuorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o

acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile

farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o

loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropan-carbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente N-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-

il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-

5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3- fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-

piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(48)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-*terz*-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-

isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e

acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-*terz*-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-

metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2- fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-

metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropan-carbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente N-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-

(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3- fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-

piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-

piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-

(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-minofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-

1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile farmaceuticamente e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-

5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(2-fluoro-5-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropano carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto di formula Ib-iii, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende un composto della rivendicazione 16, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale

accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-(benzensolfonil)-

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-

fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-terz-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale

accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(2-fluoro-5-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

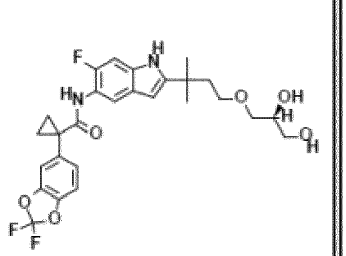
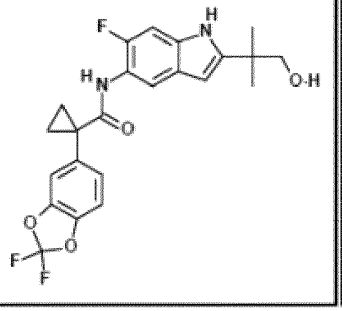
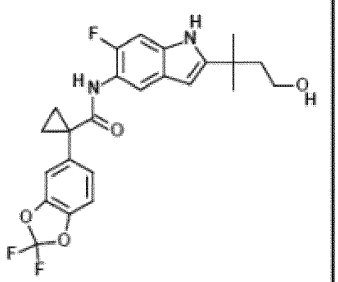
È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile

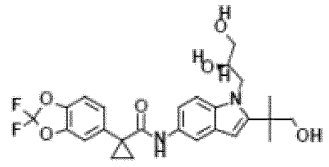
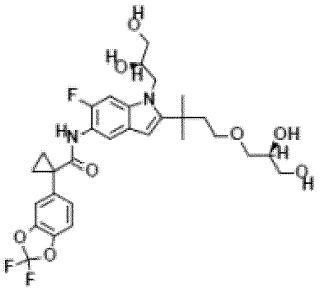
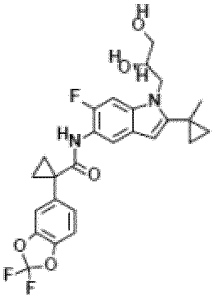
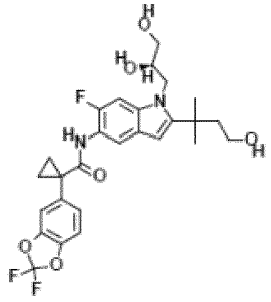
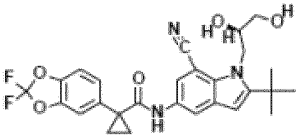
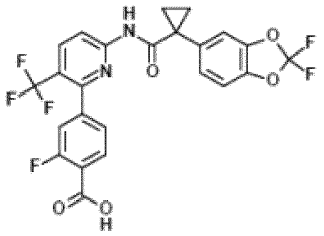
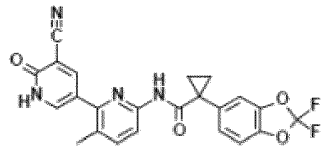
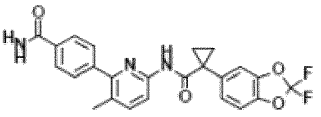
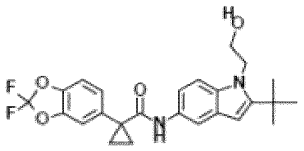
farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

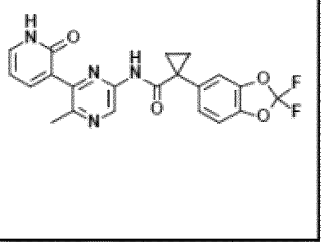
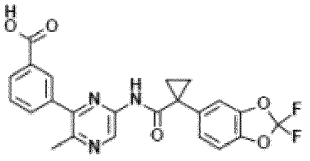
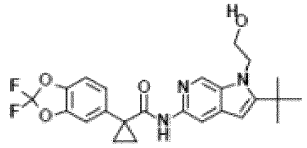
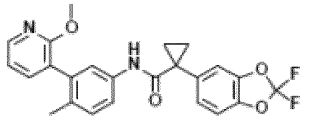
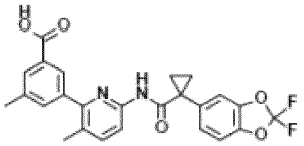
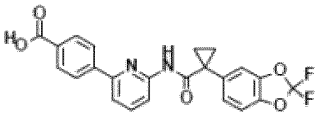
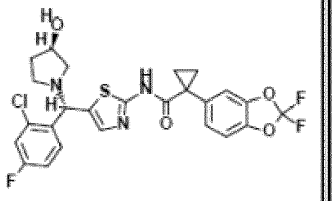
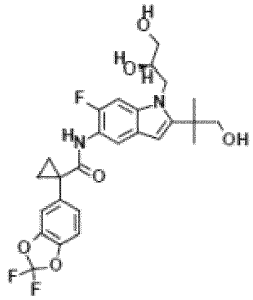
In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; e *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto dalla seguente tabella:

1	2	3
		

4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

13	14	15
		
16	**17**	**18**
		
19	**20**	
		

.

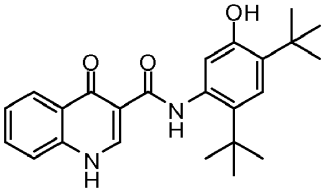
In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto dalla seguente tabella:

Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.407.976 (Colo 13, riga 35- colonna 66, riga 67; Composti 1-100 in Tabella 1 alla colonna 67, riga 1-colonna 127, riga 42)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.645.789 (Colo 16, riga 52-colonna 50, riga 22; Composti 1-322 in Tabella 1 alla colonna 50, riga 24-colonna 167, riga 42)
Composti disclosedin Brevetto U.S.A. N. 7.659.268 (Colo 16, riga 20-colonna 70, riga 52; Composti 1-528 in Tabella 1 alla colonna 70, riga 53-colonna 331, riga 34)

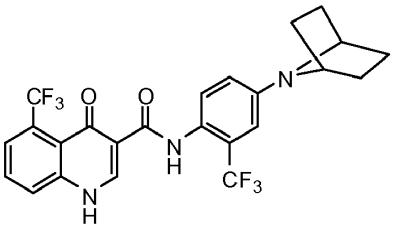
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.671.221 (Colo 16, riga 12-colonna 54, riga 48; Composti 1-1216 in Tabella 1 alla colonna 54, riga 49-colonna 699, riga 27)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.691.902 (Colo 16, riga 11-colonna 54, riga 29; Composti 1-959 in Tabella 1 alla colonna 54, riga 29-colonna 683, riga 44)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.741.321 (Colo 16, riga 25-colonna 72, riga 17; Composti 1-422 in Tabella 1 alla colonna 72, riga 20-colonna 279, riga 15)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.754.739 (Colo 16, riga 1-colonna 22, riga 47; Composti 1-2 in Tabella 1 alla colonna 18, riga 26-65)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.776.905 (Colo 16, riga 23-colonna 38, riga 40; Composti 1-306 in Tabella 1 alla colonna 38, riga 45-colonna 96, riga 40)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.973.169 (Colo 9, riga 16-colonna 40, riga 40; Composti 1-289 in Tabella 1 a colo. 40, ln 41-colonna 289, riga 39)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.977.322 (Colo 6, riga 26-colonna 37, riga 47; Composti 1-498 in Tabella 1 alla colonna 37, riga 50-colonna 141, riga 40)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 7.999.113 (Colo 6, riga 13-colonna 10, riga 67; Composti 1-13 in Tabella 1 alla colonna 11, riga 5-colonna 13, riga 65)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 8.227.615 (Colo 6, riga 10-colonna 29, riga 66; Composti 1-78 in Tabella 1 alla colonna 30, riga 1-colonna 46, riga 48)
Composti descritti in Brevetto U.S.A. N. 8.299.099 (Colo 6, riga 10-colonna 34, riga 18; Composti 1-47 in Tabella 1 alla colonna 34, riga 20-colonna 42, riga 35)
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2006-0052358 (Paragrafi [0034]-[0056]; [0077]-[0240]; Composti 1-320 in Tabella 1 al paragrafo [0241])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2009-0143381 (Paragrafi [0102]-[0263]; Composti 1-28 in

Tabella 1 al paragrafo [0264])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2009-0170905 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0030]-[0051])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2009-0253736 (Paragrafi [0031]-[0162]; Composti 1-15 in Tabella 1 al paragrafo [0163])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2011-0263654 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0066]-[0141])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2011-0251253 (Paragrafi [0012]-[0013]; [0054]-[0079])
Composti descritti in domanda PCT WO2008141119 (Paragrafi [0100]-[0339]; Composti 1-117 in Tabella 1 al paragrafo [0340])
Composti descritti in Domanda U.S.A. N. 11/047.361
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata n. 2013-0116238 (Paragrafi [0028]-[0044]; [0117]-[0128]), o loro combinazioni.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra



N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; o



N-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide o *N*(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide o *N*-(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di

formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto dalla seguente tabella:

Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata N. 2005-0113423 (Paragrafo [00146]; Composti IA-1-IA-136 e Composti I-1-I-21 in Tabelle 1 e 2 ai paragrafi [0391]-[0392])
Composti descritti in Domanda U.S.A. pubblicata N. 2005-0059687 (Paragrafi [00100]-[00101]; Composti 1-405 in Tabella 1 al paragrafo [0169])
Composti 1-108 descritti in Brevetto U.S.A. N. 7,598,412 (Colonna 22, riga 14-colonna 79, riga 20;Tabella 1)
Composti 1-485 descritti in Brevetto U.S.A. N. 7,495,103 (Colonna 51, riga 1-colonna 63, riga 43; Tabella 1)
Composti 1-718 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,354,427 (Colonna 51, ln 3-colonna 71, riga 46; Tabella 1)

Composti 1-233 descritti in Domanda U.S.A. pubblicata N. 2007-0105833 (Paragrafo [00145]; Tabella 1)
Composti 1-26 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,242,149 (Colonna 46, riga 47-colonna 57, riga 37; Tabella 1)
Composti 1-18 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,314,256 (Colonna 21, riga 1-colonna 26, riga 19)
Composti 1-14 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,399,479 (Colonna 36, riga 20-colonna 38, riga 40; Tabella 1)
Composti 1-18 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,188,283 (Colonna 38, riga 43-colonna 43, riga 36; Tabella 1)
Composti 1-16 descritti in Domanda U.S.A. pubblicata N. 2010-0249180 (Paragrafo [0173]; Tabella 1)
Composti 1-19 descritti in Domanda U.S.A. pubblicata N. 2011-0008259 (Paragrafo [0172]; Tabella 1)
Composti 1-129 descritti in Brevetto U.S.A. N. 8,367,660 (Colonna 57, riga 31-colonna 81, riga 24; Tabella 1)

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide o *N*-(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide o *N*-(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra certi flavoni e isoflavoni, come genisteina, che sono capaci di stimolare trasporto di cloruro mediato da CFTR in tessuti epiteliali in maniera indipendente da AMP ciclico (Vedere Brevetto U.S.A. N. 6,329,422); fenilglicina-01 (2-[(2-1H-indol-3-il-acetil)-metilammino]-*N*-(4-isopropilfenil)-2-fenilacetammide); felodipina (Etil metil 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-diidro-3,5-piridindicarbossilato); solfonammide SF-01 (acido 6-(etilfenilsolfamoil)-4-osso-1,4-diidrochinolin-3-carbossilico cicloeptilammide); e UCCF-152 (3-[2-(benzilossi)fenil]-5-(clorometil)isossazolo).

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-

(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-

il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile

farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-

piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-terz-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-

difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114),

o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-terz-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-

(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile

farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-

piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-

piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-

2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2--il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 337), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 182), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale

accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1356), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-

2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1660), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-terz-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 207), o suo sale accettabile farmaceuticamente b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-

piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 15), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-terz-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b)

N-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-terz-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-N-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile

farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5H-chinolin-3-carbossammide (Composto 197), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-

piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279), o suo sale accettabile farmaceuticamente b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(4-cloro-3-propossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125), o suo sale accettabile

farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritta una composizione farmaceutica comprendente a) *N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 365), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende a) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361), o suo sale accettabile farmaceuticamente; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente; e c) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-

(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o suo sale accettabile farmaceuticamente.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un altro correttore di CFTR.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un altro correttore di CFTR.

È anche descritto che la composizione farmaceutica elencata sopra contiene un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, il correttore di CFTR addizionale di cui sopra è (*N*-(2-(5-cloro-2-metossi-fenilammino)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-benzammide (corr-4a). In un'altra realizzazione, il correttore di CFTR addizionale è un composto descritto in domanda di brevetto internazionale pubblicata WO2014081820.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide o *N*-(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide; e un correttore di CFTR scelto tra (*N*-(2-(5-cloro-2-metossi-fenilammino)-4'-metil-

[4,5']bitiazolil-2'-il)-benzammide (corr-4a), un composto descritto in domanda di brevetto internazionale pubblicata WO2014081820, un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N. WO2014086687, o un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; o Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra certi flavoni e isoflavoni, come genisteina, che sono capaci di stimolare trasporto di cloruro mediato da CFTR in tessuti epiteliali in maniera indipendente da AMP ciclico (Vedere Brevetto U.S.A. N. 6,329,422,); fenilglicina-01 (2-[(2-1H-indol-3-il-acetil)-metilammino]-*N*-(4-isopropilfenil)-2-fenilacetammide); felodipina (Etil metil 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-diidro-3,5-piridindicarbossilato); solfonammide SF-01 (acido 6-(etilfenilsolfamoil)-4-osso-1,4-diidrochinolin-3-carbossilico cicloeptilammide); e UCCF-152 (3-[2-(benzilossi)fenil]-5-(clorometil)isossazolo); e c) un correttore di CFTR scelto tra (*N*-(2-(5-cloro-2-metossi-fenilammino)-4'-metil-[4,5']bitiazolil-2'-il)-benzammide (corr-4a), un composto descritto in domanda di brevetto internazionale pubblicata WO2014081820, o un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; o Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390.

In un'altra realizzazione, la presente invenzione presenta la composizione farmaceutica descritta sopra comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto scelto tra acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide, o acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un altro correttore di CFTR, come quelli, per esempio, specificamente elencati sopra; e comprendente inoltre d) un potenziatore di CFTR.

In un'altra realizzazione, il potenziatore di CFTR di cui sopra è *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-

chinolin-3-carbossammide o *N*-(4-(7-azabiciclo[2.21]eptan-7-il)-2-(trifluorometil)fenil)-4-osso-5-(trifluorometil)-1,4-diidrochinolin-3-carbossammide. In un'altra realizzazione, il potenziatore di CFTR di cui sopra è *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, il potenziatore di CFTR di cui sopra è scelto tra certi flavoni e isoflavoni, come genisteina, che sono capaci di stimolare trasporto di cloruro mediato da CFTR in tessuti epiteliali in maniera indipendente da AMP ciclico (Vedere Brevetto U.S.A. N. 6,329,422); fenilglicina-01 (2-[(2-1H-indol-3-il-acetil)-metilammino]-*N*-(4-isopropilfenil)-2-fenilacetammide); felodipina (Etil metil 4-(2,3-diclorofenil)-2,6-dimetil-1,4-diidro-3,5-piridindicarbossilato); solfonammide SF-01 (acido 6-(etilfenilsolfamoil)-4-osso-1,4-diidrochinolin-3-carbossilico cicloeptilammide); e UCCF-152 (3-[2-(benzilossi)fenil]-5-(clorometil)isossazolo).

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata n. WO2014078842 o WO2012158885, o in Domanda U.S.A. pubblicata N. US20140073667.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390e.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in WO2014210159 o WO2014152213.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2014210159 o WO2014152213.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2015003083, WO2015007517, WO2015007519, o WO2015007516.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390; e c) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894,

WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; c) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 o 8,476,269; Domanda di brevetto U.S.A. N. 13/923,349; e Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, o WO2013038390; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di

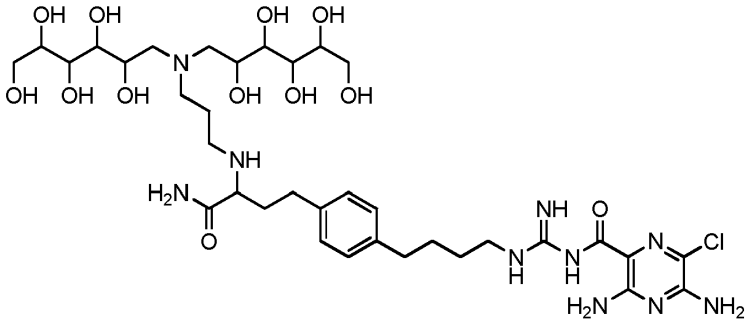
formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

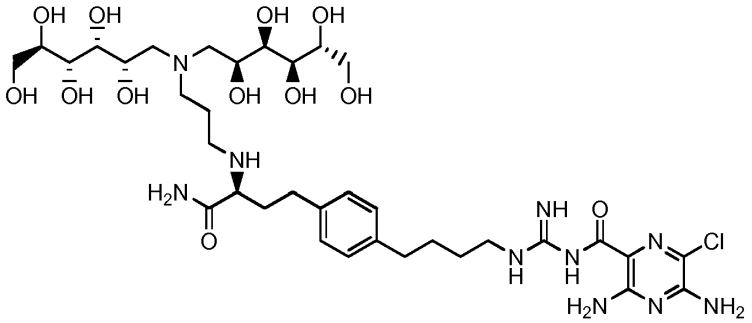
In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butilfenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; c) un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N.: WO2012078909; WO2012154880; WO2012154888; WO2012154967; WO2013112651; WO2013112699; o WO2012078902; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

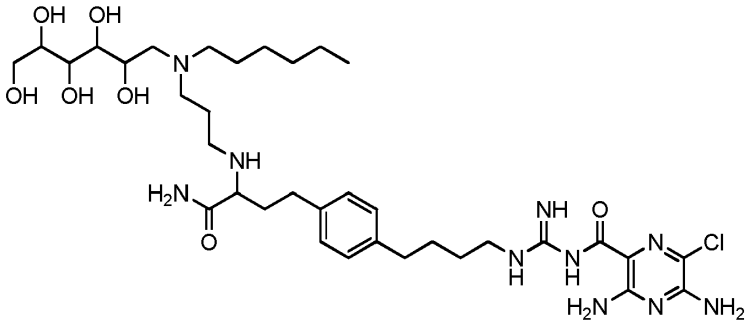
In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto descritto in Domanda di brevetto internazionale pubblicata N. WO2014099673, inclusi senza limitazione i seguenti composti:



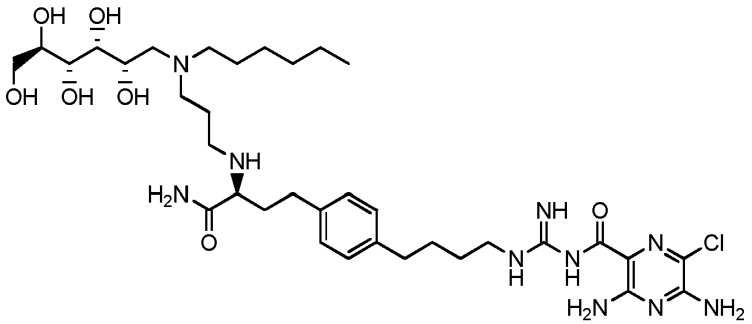
P-1;



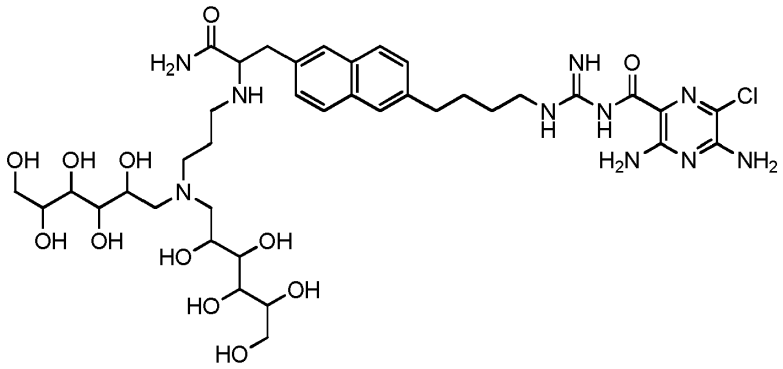
P-2;



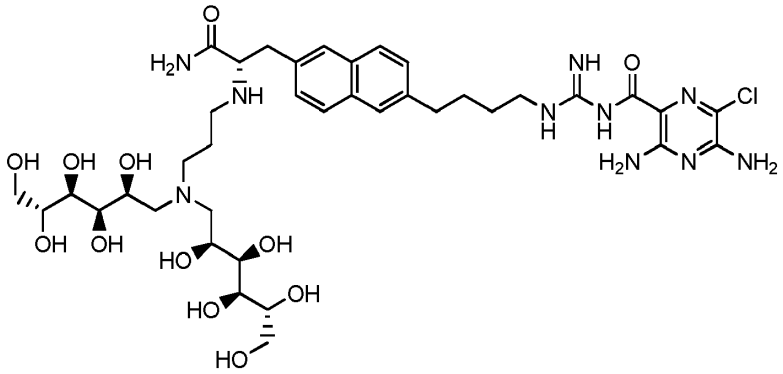
P-3;



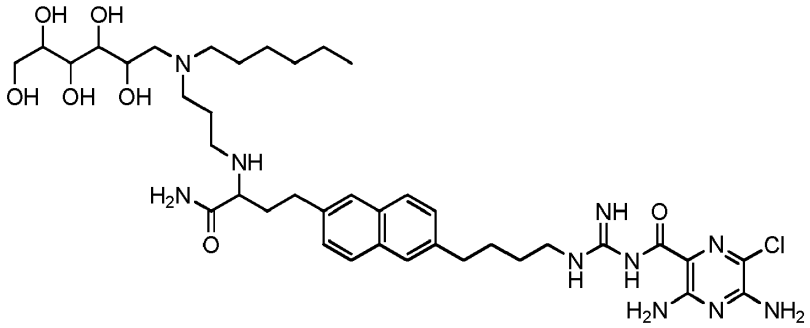
P-4;



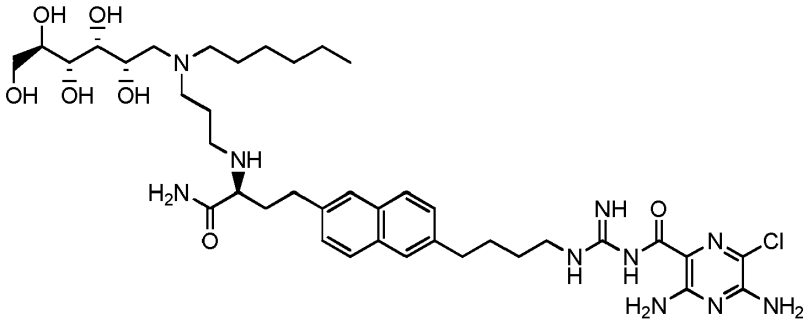
P-5;



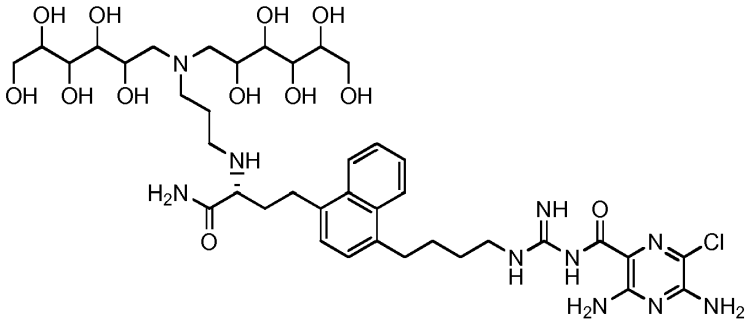
P-6;



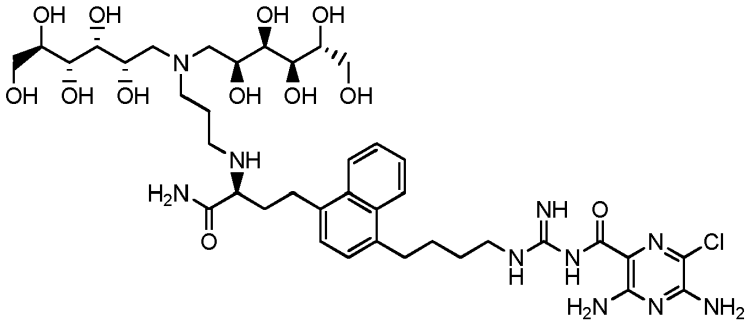
P-7;



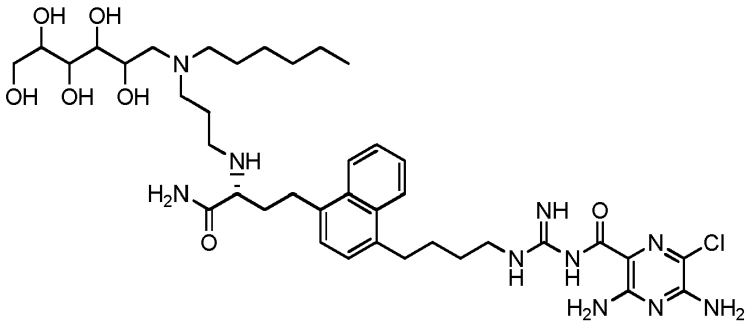
P-8;



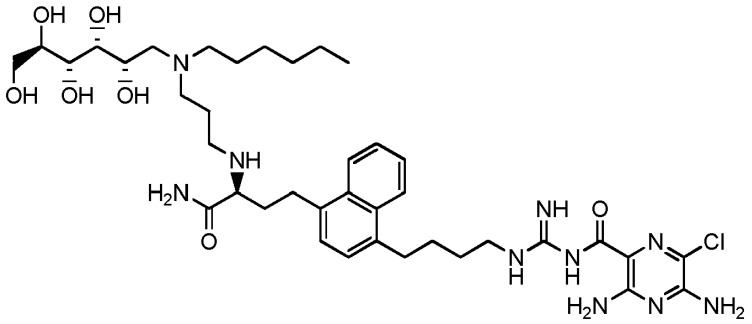
P-9;



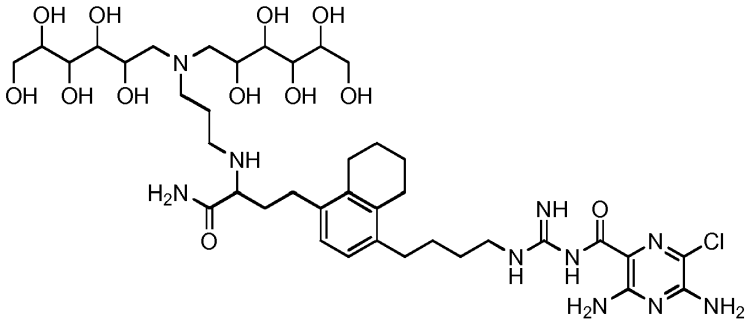
P-10;



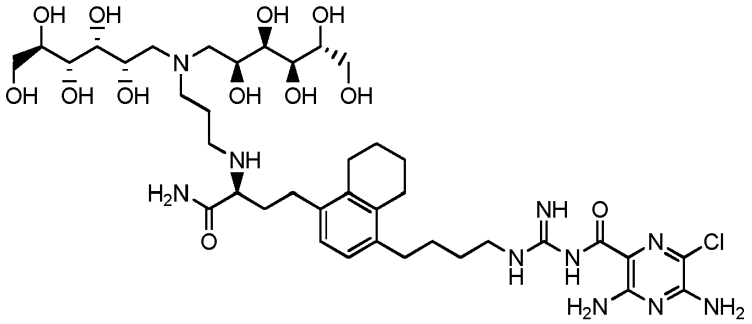
P-11;



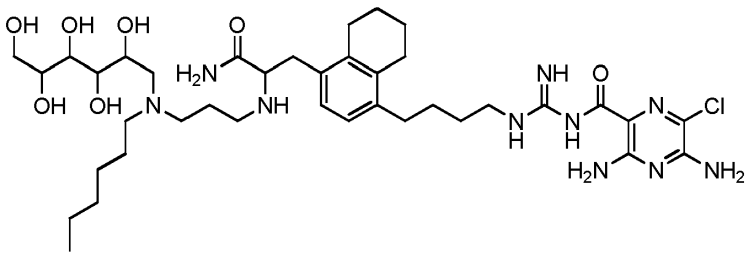
P-12;



P-13;

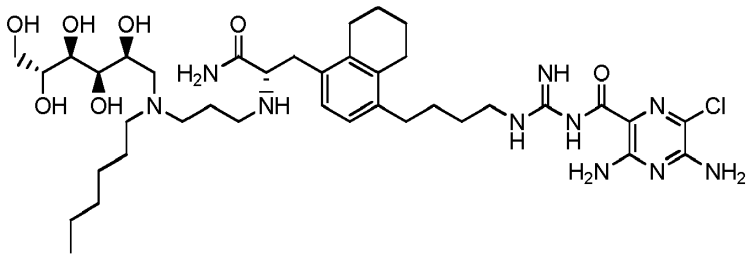


P-14;



P-15;

o



P-16.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti

sopra.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

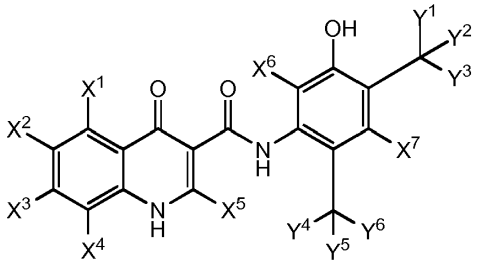
In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In un'altra realizzazione, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; c) un composto scelto tra P-1 fino a P-16 descritti sopra; e d) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; e b) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902. In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; e b) un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902. In un'altra realizzazione, il composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902 ha la seguente struttura:



in cui il composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902 è uno qualsiasi dei composti della seguente tabella:

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

In un'altra realizzazione, il composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902 è uno qualsiasi dei composti della seguente tabella:

X^1	X^2	X^3	X^4	X^3	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

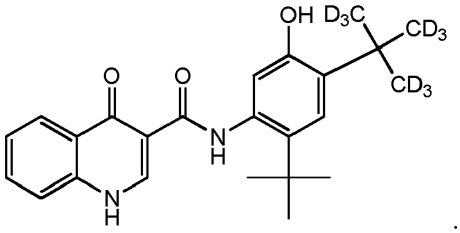
X^1	X^2	X^3	X^4	X^3	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

In un'altra realizzazione, il composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8.865.902 è uno qualsiasi dei composti della seguente tabella:

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3

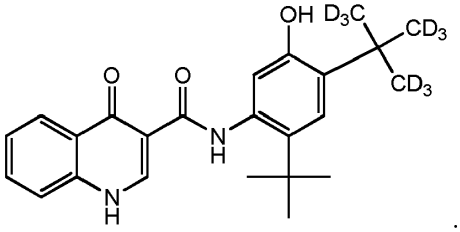
X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; e b) il composto:



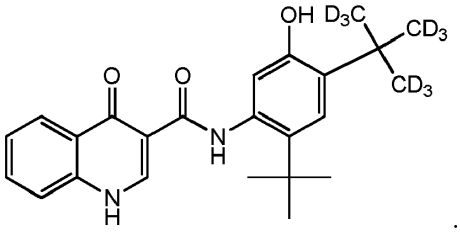
.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; e b) il composto:



.

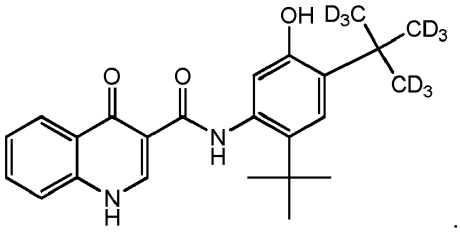
In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) il composto:



.

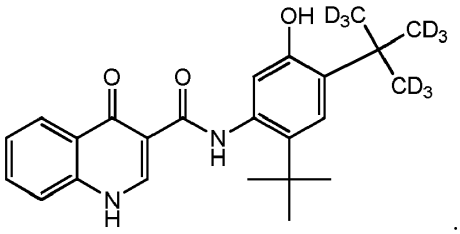
In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto

della rivendicazione 16; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) il composto:



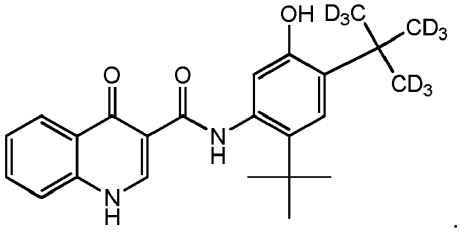
.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto scelto tra Composto 233, Composto 337, Composto 368, Composto 1356, Composto 1660, Composto 1975, Composto 2191, Composto 353, Composto 171, Composto 114, Composto 321, Composto 307, o Composto 361; b) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e c) il composto:



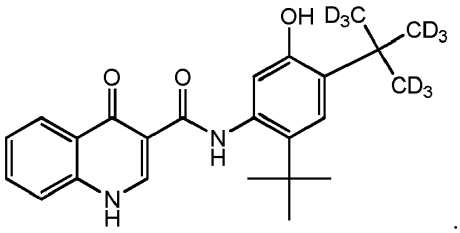
.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto di formula Ib-iii; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) il composto:

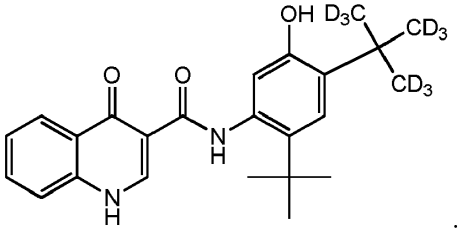


.

In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto della rivendicazione 16; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) il composto:



In alcune realizzazioni, l'invenzione presenta una composizione farmaceutica comprendente a) un composto scelto tra Composto 233, Composto 337, Composto 368, Composto 1356, Composto 1660, Composto 1975, Composto 2191, Composto 353, Composto 171, Composto 114, Composto 321,Composto 307, o Composto 361; b) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e c) il composto:



È anche descritto che le composizioni farmaceutiche elencate sopra contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In una realizzazione, qualsiasi dei seguenti agenti terapeutici può essere usato da solo con un composto di formula Ib-iii, o in combinazione con qualsiasi delle composizioni farmaceutiche descritte sopra, o come componente in qualsiasi delle composizioni farmaceutiche descritte sopra.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un modulatore di CFTR, o un agente anti-infiammatorio.

In una realizzazione, qualsiasi dei seguenti agenti terapeutici, che prevalentemente trattano i sintomi di una malattia mediata da CFTR, come fibrosi cistica, piuttosto che la sua causa sottostante, può essere usato da solo con un composto di formula Ib-iii, o in combinazione con qualsiasi delle composizioni farmaceutiche descritte sopra, o come componente in qualsiasi delle composizioni farmaceutiche descritte sopra.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un antibiotico. Antibiotici illustrativi utili nella presente

includono tobramicina, inclusa tobramicina polvere da inalazione (TIP), azitromicina, cayston, aztreonam, inclusa la forma in aerosol di aztreonam, amikacina, incluse sue formulazioni liposomiali, ciprofloxacina, incluse sue formulazioni adatte per somministrazione mediante inalazione, levofloxacina, incluse sue formulazioni in aerosol, e combinazioni di due antibiotici, ad es., fosfomicina e tobramicina.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un mucolitico. Mucolitici illustrativi utili nella presente includono Pulmozyme®.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un broncodilatatore. Broncodilatatori illustrativi includono albuterolo, metaprotenerolo solfato, pirbuterolo acetato, salmeterolo, o tetrabuline solfato.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è efficace nel ripristinare il liquido superficiale delle vie respiratorie polmonari. Tali agenti migliorano il movimento di sale dentro e fuori le cellule, consentendo al muco nelle vie respiratorie polmonari di essere più idratato e, quindi, eliminato più facilmente. Illustrativi di tali agenti sono soluzione salina ipertonica, denufosol tetrasodico ([[(3S,5R)-5-(4-ammino-2-ossopirimidin-1-il)-3-idrossiossolan-2-il]metossi-idrossifosforil][[[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-diossopirimidin-1-il)-3,4-diidrossiossolan-2-il]metossi-idrossifosforil]ossiidrossifosforil]idrogeno fosfato), o bronchitolo (formulazione inalata di mannitolo).

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente anti-infiammatorio, cioè, un agente che può ridurre l'infiammazione nei polmoni. Tali agenti illustrativi utili nella presente includono ibuprofene, acido docosaesanoico (DHA), sildenafil, glutatione inalato, pioglitazone, idrossiclorochina, o simavastatina.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto che aumenta o induce l'attività di CFTR oltre a un composto di formula I. Tali agenti illustrativi includono ataluren ("PTC124®"; acido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-ossadiazol-3-il]benzoico), sinapultide, lancovutide, depelestat (un inibitore di elastasi neutrofila ricombinante umano), e cobiprostone (acido 7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-idrossi-6-ossoottaidrociclopenta[b]piran-5-il}eptanoico).

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente nutrizionale. Agenti nutrizionali illustrativi includono pancrelipasi (sostituto dell'enzima pancreatico), inclusi Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (precedentemente Trizytek®), Aquadeks®, o glutatione per inalazione. In una

realizzazione, l'agente nutrizionale aggiuntivo è pancrelipasi.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto scelto tra gentamicina, curcumina, ciclofosfammide, 4-fenilbutirrato, miglustat, felodipina, nimodipina, Philoxin B, genisteina, Apigenin, potenziatori o induttori di cAMP/cGMP come rolipram, sildenafil, milrinone, tadalafil, amrinone, isoproterenolo, albuterolo, e almeterolo, deossispergualina, inibitori di HSP 90, inibitori di HSP 70, inibitori del proteosoma come epossomicina, lactacistina, ecc.

In altre realizzazioni, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto descritto in WO 2004028480, WO 2004110352, WO 2005094374, WO 2005120497, o WO 2006101740, incorporati nella presente nella loro interezza per riferimento. In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un derivato di benzo[c]chinolizinio che mostra attività di induzione o aumento di CFTR o un derivato di benzopirano che mostra attività di induzione o aumento di CFTR. In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 7,202,262, Brevetto U.S.A. N. 6,992,096, US20060148864, US20060148863, US20060035943, US20050164973, WO2006110483, WO2006044456, WO2006044682, WO2006044505, WO2006044503, WO2006044502, o WO2004091502. In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un composto descritto in WO2004080972, WO2004111014, WO2005035514, WO2005049018, WO2006099256, WO2006127588, o WO2007044560.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un composto descritto in WO2014180562 o US20140274933.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra le categorie inibitori di ENaC, betamimetici, anticolinergici, corticosteroidi, inibitori di PDE4, antagonisti di LTD4, inibitori di EGFR, agonisti dopaminici, antistaminici H1, PAF-antagonisti, inibitori di MAP-chinasi, MPR4-Inibitori, iNOS-Inibitori, o SIK-Inibitori, o loro combinazioni doppie o triple.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di ENaC scelto tra acido 3-ammino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico (3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

5-ammino-6'-metil-3-trifluorometil-[2,3]bipiridinil-6-carbossilico (3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-

ammide;

3-ammino-6-ciclopropil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metilpropil)-5-(trifluorometil)picolinammide; 3-ammino-6-metossi-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-(trifluorometil)propil)-5-(trifluorometil)picolinammide;

acido 3-ammino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-metossi-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-metossi-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((R)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((R)-3,3,3-trifluoro -2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico (2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((R)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

(S)-3-ammino-6-etossi-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metilpropil)-5-(trifluoro metil)picolinammide;

acido 3-ammino-6-metossi-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-metossi-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((R)-3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-6-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-carbossilico (3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((S)-3,3,3-trifluoro -2-idrossi-2-metil-propil)-ammide;

acido 3-ammino-5,6-bis-trifluorometil-piridin-2-carbossilico ((R)-3,3,3-trifluoro -2-idrossi-2-metil-propil)-ammide, o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'agente addizionale è un composto descritto in Brevetto U.S.A. N. 8,247,436 e Pubblicazione internazionale PCT WO 2011113894.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un beta-mimetico scelto tra Albuterolo, Arformoterolo, Bambuterolo, Bitolterolo, Broxaterolo, Carbuterolo, Clenbuterolo, Fenoterolo, Formoterolo, Exopnenalina, Ibuterolo, Isoetarina, Isoprenalina, Levosalbutamolo, Mabuterolo, Meluadrina, Metaproterenolo, Milveterolo, Orciprenalina, Pirbuterolo, Procaterolo, Reproterolo, Rimiterolo, Ritodrina, Salmefamolo, Salmeterolo, Soterenolo, Sulfonterolo, Terbutalina, Tiaramide, Tolubuterolo, Zinterolo, Nolomirolo, e

1-(2-cloro-4-idrossifenil)-t-butilamminoetanolo;

(-)-2-[7(S)-[2(R)-Idrossi-2-(4-idrossifenil)-etilammino]-5,6,7,8-tetraidro-2-naftilossi]-N,*N*-dimetilacetammide cloridrato monoidrato;

3-(4-{6-[2-Idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilammino]-esilossi}-butil)-benzil-solfonammide;

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilammino)-1-idrossi-etil]-8-idrossi-1H-chinolin-2-one;

4-Idrossi-7-[2-([2-([3-(2-feniletossi)propil]solfenil)etil]-ammino)eti-1]-2(3H)-benzotiazolone;

1-(2-Fluoro-4-idrossifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilammino]etanolo;

1-[3-(4-Metossibenzil-ammino)-4-idrossifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilammino]etanolo;

1-[2H-5-idrossi-3-osso-4H-1,4-benzossazin-8-il]-2-[3-(4-N,*N*-dimetilamminofenil)-2-metil-2-propilammino]etanolo;

1-[2H-5-idrossi-3-osso-4H-1,4-benzossazin-8-il]-2-[3-(4-metossifenil)-2-metil-2-propilammino]etanolo;

1-[2H-5-idrossi-3-osso-4H-1,4-benzossazin-8-il]-2-[3-(4-n-butilossifenil)-2-metil-2-propilammino]etanolo;

1-[2H-5-idrossi-3-osso-4H-1,4-benzossazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metossifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-buti]ammino}etanolo;

5-Idrossi-8-(1-idrossi-2-isopropilamminobutil)-2H-1,4-benzossazin-3-(4H)-one;

1-(4-Ammino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terz-butilammino)etanolo;

6-Idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-metossi-fenil)-1,1-dimetil-etilamminol-etil)-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

Acido 6-Idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-fenossi-acetico etilestere)-1,1-dimetil-etilammino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

6-Idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-fenossi-acetico)-1,1-dimetil-etilammino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

8-{2-[1,1-Dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilammino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

6-Idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-idrossi-fenil)-1,1-dimetil-etilammino]-etil}-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

6-Idrossi-8-{1-idrossi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1dimetil-etilammino]-etil)-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

8-{2-[2-(4-Etil-fenil)-1,1-dimetil-etilammino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

8-{2-[2-(4-Etossi-fenil)-1,1-dimetil-etilammino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

acido 4-(4-12-[2-Idrossi-2-(6-idrossi-3-osso-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]ossazin-8-il)-etilammino]-2-metil-propil}-fenossi)-butirrico;

8-{2-[2-(3,4-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilammino]-1-idrossi-etil}-6-idrossi-4H-benzo[1,4]ossazin-3-one;

1-(4-Etossi-carbonilammino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terz-butilammino)etanolo;

N-[2-Idrossi-5-(1-idrossi-2-(2-[4-(2-idrossi-2-fenil-etilammino)-fenil]-etilammino}-etil)-fenil]-formammide;

8-Idrossi-5-(1-idrossi-2-{2-[4-(6-metossi-bifenil-3-ilammino)-fenil]-etilammino}-etil)-1H-chinolin-2-one;

8-Idrossi-5-[1-idrossi-2-(6-fenetilammino-esilammino)-etil]-1H-chinolin-2-one;

S-[2-(2-{4-[4-(2-Ammino-2-metil-propossi)-fenilammino]-fenil}-etilammino)-1-idrossi-etil]-8-idrossi-1H-chinolin-2-one;

[3-(4-[6-[2-Idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilammino]esilossi)-butil)-5-metil-fenil]-urea;

4-(2-[6-[2-(2,6-Dicloro-benzilossi)-etossi]-esilammino}-1-idrossi-etil)-2-idrossimetil-fenolo;

3-(4-(6-[2-Idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilammino]-esilossi}-butil)-benzensolfonammide;

3-(3-{7-[2-Idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilammino]-eptilossi}-propil)-benzensolfonammide;

4-(2-{6-[4-(3-Ciclopentansolfonil-fenil)-butossi]-esilammino}-1-idrossi-etil)-2-idrossimetil-fenolo;

N-Adamantan-2-il-2-(3-(2-[2-idrossi-2-(4-idrossi-3-idrossimetil-fenil)-etilammino]-propil}-fenil)-acetammide;

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutossi)esil]ammino)-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletossi)esil]ammino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutossi)esil]ammino)-l-idrossi-etil)-2-(idrossi-metil)fenolo;

(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutossi)esil]ammino}-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletossi)esil]ammino)-1-idrossi-etil)-8-idrossichinolin-2(1H)-one;

(R,S)-[2-([6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etossi]esil)ammino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo;

4-(1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletossi)esil]ammino}-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-2-(Idrossimetil)-4-(1-idrossi-2-{[4,4,515-tetrafluoro-6-(3-fenilpropossi)-esil]ammino}etil)fenolo;

(R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletossi)esil]ammino)-1-idrossi-etil-)-2-idrossi-fenil]formammide;

(R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetossi]esil}ammino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-*N*-[3-(1,1-Difluoro-2-{[6-(12-idrossi-2-[4-idrossi-3-(idrossimetil)-fenil]-
etil)ammino)esil]ossi}eti)fenil]urea;

3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-(12-idrossi-2-[4-idrossi-3-(idrossimetil)fenil]etil)-
ammino)esil]ossi)etil)fenil]imidazolidina-2,4-dione;

(R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metossifenil)etossi]esil}ammino)-1-idrossietil]-2-(idrossimetil)fenolo;

5-((1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletossi)esil]ammino}-1-idrossietil)-8-idrossichinolin-2(1H)-one;

4-((1R)-2-{[4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutossi)esil]ammino)-1-idrossi-etil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Difluoro-3-fenilpropossi)esil]ammino}-1-idrossi-etil-)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletossi)-4,4-difluoroesil]ammino)-1-idrossietil)-2-(idrossimetil)fenolo;

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-3-fenilpropossi)esil]ammino)-1-idrossietil}-2-(idrossi-metil)fenolo;

3-[2-(3-Cloro-fenil)-etossi]-*N*-(2-dietilammino-etil)-*N*-{2-[2-(4-idrossi-2-osso-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-
etilammino]-etil}-propionammide;

N-(2-Dietilammino-etil)-*N*-(2-[2-(4-idrossi-2-osso-2,3-diidro-benzotiazol-7-il)-etilammino]-etil}-3-(2-naftalen-
1-il-etossi)-propionammide;

7-[2-(2-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-etilammino]-propilsolfanil}-etilammino)-1-idrossietil]-4-idrossi-3H-benzotiazol-2-one; o

7-[(1R)-2-(2-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-etilammino]-propilsolfanil}-etilammino)-1-idrossietil]-4-idrossi-3H-benzotiazol-2-one; opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un anticolinergico scelto tra sali di Tiotropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Oxitropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Flutropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Ipratropio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Aclidinio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Glicopirronio, preferibilmente il sale di bromuro, sali di Trospio, preferibilmente il sale di cloruro, Tolterodin. Dai sali summenzionati la parte attiva farmaceuticamente è il catione, possibili anioni sono cloruro, bromuro, ioduro, solfato, fosfato, metansolfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, ossalato, succinato, benzoato o p-toluensolfonato. Altri esempi di anticolinergici preferiti sono scelti tra

Acido 2,2-difenilpropionico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 2,2-difenilpropionico scopina estere-metobromuro;

Acido 2-Fluoro-2,2-Difenilacetico scopina estere-metobromuro;

Acido 2-Fluoro-2,2-Difenilacetico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 3,3',4,4'-Tetrafluorobenzilico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 3,3',4,4'-Tetrafluorobenzilico scopina estere-metobromuro;

Acido 4,4'-Difluorobenzilico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 4,4'-Difluorobenzilico scopina estere-metobromuro;

Acido 3,3'-Difluorobenzilico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 3,3'-Difluorbenzilico scopina estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-fluorene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 9-Fluor-fluorene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-fluorene-9-carbonico scopina estere-metobromuro;

Acido 9-Fluor-fluorene-9-carbonico scopina estere metobromuro;

Acido 9-Metil-fluorene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 9-Metil-fluorene-9-carbonico scopina estere-metobromuro;

Acido benzilico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 2,2-Difenilpropionico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-xantene-9-carbonico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 9-Metil-fluorene-9-carbonico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 9-Metil-xantene-9-carbonico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-fluorene-9-carbonico ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 4,4-Difluorobenzilico metilestere ciclopropil tropina estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-xantene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 9-Idrossi-xantene-9-carbonico scopina estere metobromuro;

Acido 9-Metil-xantene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro;

Acido 9-Metil-xantene-9-carbonico scopina estere metobromuro;

Acido 9-Etil-xantene-9-carbonico tropenolo estere metobromuro;

Acido 9-Difluormetil-xantene-9-carbonico tropenolo estere-metobromuro; o

Acido 9-Idrossimetil-xantene-9-carbonico scopina estere metobromuro.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un corticosteroide scelto tra Beclometasone, Betametasone, Budesonide, Butixocorte, Ciclesonide, Deflazacorte, Dexametasone, Etiprednole, Flunisolide, Fluticasone, Loteprednole, Mometasone, Prednisolone, Prednisone, Rofleponide, Triamcinolone, Tipredane, (20R-16alpha,17alfa-[butilidenebis(ossi)]-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-idrossi-17beta-(metiltio)androsta-4-en-3-one};

9-fluoro-11beta,17,21-triidrossi-16alfa-metilpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-cicloesanocarbossilato 17-ciclopropancarbossilato;

16,17-butilidencdiossi-6,9-difluoro-11-idrossi-17-(metiltio)androst-4-en-3-one;

Flunisolide-21-[4'-(nitroossimetil)benzoato];

Acido 6,9-Difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)ossi]-11-idrossi-16-metil-3-osso-androsta-1,4-dien-17-carbotionico (S)-fluorometilestere;

Acido 6,9-Difluoro-11-idrossi-16-metil-3-osso-17-propionilossi-androsta-1,4-dien-17-carbotionico (S)-(2-osso-tetraidro-furan-3S-il)estere; o

Acido 6alfa,9alfa-difluoro-11beta-idrossi-16alfa-metil-3-osso-17alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)ossi-androsta-1,4-diene-17beta-carbossilico cianometil estere; opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Esempi per sali e derivati preferiti sono sali alcalini, cioè sali di sodio o potassio, solfobenzoati, fosfati, isonicotinati, acetati, dicloroacetati, propionati, diidrogenofosfati, palmitati, pivalati o furoati.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di PDE4 scelto tra Enprofillina, Teofillina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilaste), Tofimilaste, Pumafentrine, Lirimilaste, Apremilaste, Arofilline, Atizorame, Oglemilastum, Tetomilaste;

5-[(*N*-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carbossammide]-8-metossi-chinolina;

5-[*N*-(3,5-dicloro-1-ossido-4-piridinil)-carbossammide]-8-metossi-2-(trifluorometil)-chinolina;

Acido *N*-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobenzil)-5-idrossi-indolo-3-il]gliossilico ammide);

9-[(2-fluorofenil)metil]-*N*-metil-2-(trifluorometil)-9H-purina-6-ammina;

4-[(2R)-2-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-2-feniletil]-piridina;

N-[(3R)-3,4,6,7-tetraidro-9-metil-4-osso-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk-][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-Piridincarbossammide;

4-[6,7-dietossi-2,3-bis(idrossimetil)-1-naftalenil]-1-(2-metossietil)-2(1H)-piridinone;

2-[4-[6,7-dietossi-2,3-bis(idrossimetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-Ftalazinone;

(3-(3-ciclopenilossi-4-metossibenzil)-6-etilammino-8-isopropil-3H-purina;

beta-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-1,3-diidro-1,3-diosso-2H-isoindolo-2-propanammide;

9-etil-2-metossi-7-metil-5-propil-imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(-5H)-one;

5-[3-(ciclopentilossi)-4-metossifenil]-3-[(3-metilfenil)metil](3S,5S)-2-piperidinone;

4-[1-[3,4-bis(difluorometossi)fenil]-2-(3-metil-1-ossido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-Benzenemetanolo;

N-(3,5-Dicloro-1-osso-piridin-4-il)-4-difluorometossi-3-ciclopropilmetossi-benzammide;

(-)p-[(4aR*,10bS*)-9-Etossi-1,2,3,4,4a,10b-esaidro-8-metossi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,*N*-diisopropilbenzammide;

(R)-(+)-1-(4-Bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilossi)-4-metossifenil]-2-pirrolidone;

3-(Ciclopentilossi-4-metossifenil)-1-(4-N'-[*N*-2-ciano-S-metil-isotioureido]-benzil)-2-pirrolidone;

Acido cis[4-Ciano-4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)cicloesan-1-carbonico];

2-Carbometossi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)-cicloesan-1-one;

cis[4-Ciano-4-(3-ciclopropilmetossi-4-difluorometossifenil)cicloesan-1-olo];

(R)-(+)-Etil[4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato;

(S)-(-)-Etil[4-(3-ciclopentilossi-4-metossifenil)pirrolidina-2-iliden]acetato;

9-Ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; o

9-Ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terz-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un LTD4-antagonista scelto tra Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, Masikulast, L-733321 (vedere composto 2ab di D. Guay et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 453-458);

(E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorofenil)butossi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazolo-5-il)-4H-1-benzopiran-4-one;

acido 4-[6-Acetil-3-[3-(4-acetil-3-idrossi-2-propilfeniltio)propossi]-2-propil-fenossi]-butirrico;

acido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluoro-2-chinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-idrossi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acetico;

acido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-idrossi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano acetico; o

acido [2-[[2-(4-terz-Butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]ossimetil]fenil]acetico; opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato. Altri esempi per opzionalmente sali e derivati preferiti sono sali alcalini, cioè sali di sodio o potassio, solfobenzoati, fosfati, isonicotinati, acetati, propionati, diidrogenofosfati, palmitati, pivalati o furoati.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un EGFR-inibitore scelto tra Cetuximab, Trastuzumab, Panitumumab Gefitinib, Canertinib, Erlotinib, Mab ICR-62;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina:

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dietilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il-]ammino}-7-ciclopentilossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-[fluorofenil)ammino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-osso-morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-osso-morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-

[(S)-(tetraidrofuran-3-il)ossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-((R)-2-metossimetil-6-osso-morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[2-((S)-6-metil-2-osso-morfolin-4-il)-etossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-({4-[*N*-(2-metossi-etil)-*N*-metil-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopentilossi-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-bis-(2-metossi-etil)-ammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-((4-[*N*-(2-metossi-etil)-*N*-etil-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-({4-[*N*-(2-metossi-etil)-*N*-metil-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-({4-[*N*-(tetraidropiran-4-il)-*N*-metil-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-ciclopropilmetossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-((R)-tetraidrofuran-3-ilossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-((S)-tetraidrofuran-3-ilossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-({4-[*N*-(2-metossi-etil)-*N*-metil-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-ciclopentilossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(*N*-ciclopropil-*N*-metil-ammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-ciclopentilossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-[(R)-

(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6,7-bis-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propilossi]-6-[(vinilcarbonil)ammino]-chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-(4-idrossi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;

3-Ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(N,*N*-dimetilammino)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-etossi-chinolina;

4-{[3-Cloro-4-(3-fluor-benzilossi)-fenil]ammino}-6-(5-{[(2-metansolfonil-etil)ammino]metil}-furan-2-il)chinazolina;

4-[(R)-(1-Fenil-etil)ammino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-osso-morfolin-4-il)-1-osso-2-bulene-1-il]ammino}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-7-[(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-({4-[N,*N*-bis-(2-metossi-etil)-ammino]-1-osso-2-buten-1-il}ammino)-7-[(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-osso-morfolin-4-il)-1-osso-2-buten-1-il]ammino}-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-osso-morfolin-4-il)-etossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-osso-morfolin-4-il)-etossi]-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-osso-morfolin-4-il)-etossi]-6-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{2-[4-(2-osso-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[1-(terz-butilossicarbonil)-piperidin-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(trans-4-ammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(trans-4-metansolfonilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(tetraidropiran-3-ilossi)-7-metossichinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilossi)-7-metossichinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(metossimetil)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(piperidin-3-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[1-(2-acetilammino-etil)-piperidin-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-etossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilossi)-7-idrossichinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{trans-4-[(dimetilammino)solfonilammino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilammino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)solfonilammino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-acetil-ammino-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi)-7-(2-metane-solfonilammino-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-amminocarbonilmetil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-{*N*-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-*N*-metil-ammino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-{*N*-[(morfolin-4-il)carbonil]-*N*-metil-ammino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-{*N*-[(morfolin-4-il)solfonil]-*N*-metil-ammino)-cicloesano-1-ilossi)-

7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-δ-(trans-4-etansolfonilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-metansolfonil-piperidin-4-ilossi)-7-etossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-metansolfonil-piperidin-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[1-(2-metossi-acetil)-piperidin-4-il-ossi]-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-acetilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-[1-(terz-butilossicarbonil)-piperidin-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-(tetraidropiran-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-{*N*-[(piperidin-1-il)carbonil]-*N*-metil-ammino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-{*N*-[(4-metil-piperazina-1-il)-carbonil]-*N*-metil-ammino}-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilammino]-cicloesano-1-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[2-(2-ossopirrolidina-1-il)etil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-(1-metansolfonil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilossi)-7-(2-metossi-etossi)-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-isopropilossicarbonil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(cis-4-metilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{cis-4-[*N*-(2-metossi-acetil)-*N*-metil-ammino]-cicloesano-1-ilossi}-7-

metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-(piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-[1-(2-metossi-acetil)-piperidin-4-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Etinil-fenil)ammino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carboni-1]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(S,S)-(2-ossa-5-aza-biciclo[2.2.1]-ept-5-il)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(*N*-metil-*N*-2-metossietil-ammino)-carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilossi)-7-metossichinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(2-metossietil)carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-{1-[(3-metossipropil-ammino)-carbonil]-piperidin-4-ilossi}-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[cis-4-(*N*-metansolfonil-*N*-metil-ammino)-cicloesano-1-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[cis-4-(*N*-acetil-*N*-metil-ammino)-cicloesano-1-ilossil-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(trans-4-metilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[trans-4-(*N*-metansolfonil-*N*-metil-ammino)-cicloesano-1-ilossi]-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(trans-4-dimetilammino-cicloesano-1-ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(trans-4-{*N*-[(morfolin-4-il)carboni-1]-*N*-metil-ammino}-cicloesano-1-

ilossi)-7-metossi-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-osso-morfolin-4-il)-etossi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metossi]-chinazolina;

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-metansolfonil-piperidin-4-ilossi)-7-metossi-chinazolina; o

4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)ammino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilossi)-7-metossichinazolina; opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un antagonista di dopamina scelto tra Bromocriptina, Cabergolina, Alfa-Diidroergocriptina, Lisuride, Pergolide, Pramipexole, Roxindolo, Ropinirole, Talipexole, Terguride e Viozane, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente antiallergico scelto tra Epinastine, Cetirizine, Azelastine, Fexofenadine, Levocabastine, Loratadine, Mizolastine, Ketotifene, Emedastine, Dimetindene, Clemastine, Bamipine, Cexclorfenirammina, Feniramina, Doxilamina, Clorfenoxamina, Dimenidrinato, Difenidramina, Prometazine, Ebastine, Olopatadine, Desloratidine e Meclozine, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di MAP chinasi scelto tra Bentamapimod, Doramapimod, 5-Carbamoilindolo, 6-[(amminocarbonil)(2,6-difluorofenil)ammino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-

piridincarbossammide, alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]ammino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazolo acetonitrile, acido 9,12-Epossi-1H-diindolo[1,2,3-fg;3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-10-Carbossilico, o 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazolo-4-il]-pirimidina, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In una realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di MRP4 scelto tra *N*-Acetil-dinitrofenil-Cisteina, cGMP, colato, Diclofenac, Deidroepiandrosterone 3-glucuronide, Deidroepiandrosterone 3-solfato, Dilazep, Dinitrofenil-S-glutatione, Estradiolo 17-beta-glucuronide, Estradiolo 3,17-disolfato, Estradiolo 3-glucuronide, Estradiolo 3-solfato, Estrone 3-solfato, Flurbiprofen, Folato, N5-formil-tetraidrofolato, Glicocolato, acido Glicolitocolico solfato, Ibuprofen, Indometacina, Indoprofen, Ketoprofen, acido Litocolico solfato, Metotrexate, acido (E)-3-[[[3-[2-(7-Cloro-2-chinolinil)etenil]fenil]-[3-dimetilammino)-3-ossopropil]tio]metil]tio]-propanoico, alfa-Naftil-beta-D-glucuronide, Nitrobenzil mercaptopurina riboside, Probenecid, Valspodar, Sildenafil, Solfinpirazone, Taurochenodeossicolato, Taurocolato, Taurodeossicolato, Taurolithocolato, acido Taurolitocolico solfato, Topotecan, Trequinsin, Zaprinast o Dipiridamol, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In una realizzazione, l'agente terapeutico addizionale è un iNOS-Inibitore scelto tra S-(2-Amminoetil)isotio-urea, Amminoguanidina, 2-Amminometilpiridina, 5,6-diidro-6-metil-4H-1,3-tiazin-2-ammina (AMT), L-Canavanina, 2-Iminopiperidina, S-Isopropilisotiourea, S-Metilisotiourea, S-Etilisotiourea, S-Metiltiocitrullina, S-Etiltiocitrullina, L-NA (N^{ω}-Nitro-L-arginina), L-NAME (N^{ω}-Nitro-L-argininmetilestere), L-NMMA (N^{ω}-Monometil-L-arginina), L-NIO (N^{ω}-Iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^{ω}-iminoetil-lisina),

Acido (S)-6-Acetimidoilammino-2-ammino-esanoico (1H-tetrazolo-5-il)-ammide;

N-[[3-(amminometil)fenil]metil]-etanimidammide;

acido (S)-4-(2-acetimidoilammino-etilsolfanil)-2-ammino-butirrico;

2-[2-(4-Metossi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-((R)-3-ammino-1-fenil-propossi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrile;

2-((1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrile;

2-((1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-4-cloro-benzonitrile;

2-((1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-5-cloro-benzonitrile;

(2S,4R)-2-ammino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsolfanil)-4-tiazolo-5-il-butan-1-olo;

2-((1R,3S)-3-ammino-4-idrossi-1-tiazolo-5-il-butilsolfanil)-5-cloro-nicotinonitrile;

4-((S)-3-ammino-4-idrossi-1-fenil-butilsolfanil)-6-metossi-nicotinonitrile; o 3-fenil-3,4-diidro-1-isochinolinammina sostituita come per esempio 1S,5S,6R)-7-Cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]ept-2-ene-3-ilammina(4R,5R)-5-Etil-4-metil-tiazolidine-2-ilideneammina, (1S,5S,6R)-7-Cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]ept-2-ene-3-ilammina, (4R,5R)-5-Etil-4-metil-tiazolidin-2-ilideneammina, (4R,5R)-5-Etil-4-metil-selenazolidine-2-ilideneammina, 4-Amminotetraidrobiopterina, (E)-3-(4-Cloro-fenil)-*N*-(1-{2-osso-2-[4-(6-trifluormetil-pirimidina-4-ilossi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilammide, 3-(2,4-Difluor-fenil)-6-[2-(4-imidazolo-1-ilmetil-fenossi)-etossi]-2-fenilpiridina, acido 3-{[(Benzo[1,3]diossol-5-ilmetil)-carbamoil]-metil}-4-(2-imidazolo-1-il-pirimidina-4-il)-piperazina-1-carbonico metilestere, o acido (R)-1-(2-imidazolo-1-il-6-metilpirimidina-4-il)-pirrolidina-2-carbonico (2-benzo[1,3]diossol-5-il-etil)-ammide, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato. Altri esempi di iNOS-Inibitori preferiti che possono essere menzionati includono oligonucleotidi antisenso, in particolare quegli oligonucleotidi antisenso che legano acidi nucleici codificanti per iNOS. Loro esempi sono descritti in WO 01/52902.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un inibitore di SYK scelto tra

2-[(2-amminoetil)ammino]-4-[(3-bromofenil)ammino]-5-pirimidinacarbossammide;

2-[[7-(3,4-dimetossifenil)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-il]ammino]-3-piridincarbossammide;

6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetossifenil)ammino]-4-pirimidinil]ammino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-ossazin-3(4H)-one;

N-[3-bromo-7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

7-(4-metossifenil)-*N*-metil-1,6-naftiridin-5-*N*-[7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanediammina;

N-[7-(4-metossifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-metossifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propandiammina;

N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[3-(trifluorometossi)fenil]-1,6-naftiridin-5il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propano-diammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dietilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propano-diammina;

N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-[[2-(dimetilammino)etil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-metil-1,6-naftiridin-5-ammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-N,*N*-dimetil-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentanodiammina;

3-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ossi]-1-propanolo;

4-[5-(4-amminobutossi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,*N*-dimetil-benzenammina;

4-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-1-butanolo;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-*N*-metil-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dimetilmino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N'dimetil-1,3-propandiammina;

1-ammino-3-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[(2-amminofenil)metil]-7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[7-[6-(dimetilammino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[3-cloro-4-(dietilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)-3-metossifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(dietilammino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanediammina;

N-[7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiammina;

N,N'-bis(3-amminopropil)-7-(4-metossifenil)-2,5-diammina;

N-[7-(4-metossifenil)-2-(fenilmetossi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridin-1,3-propandiammina;

N5-(3-amminopropi])-7-(4-metossifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diammina;

N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(3,4,5-trimetossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

1-ammino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo:

1-ammino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

1-ammino-3-[[7-(4'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

1-ammino-3-[[7-(3,4,5-trimetossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

1-ammino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

N-[7-(4'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propandiammina;

1-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-2-propanolo;

2-[[2-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ammino]-etil]tio]-etanolo;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-(3-metil-5-isossazolil)-1,6-naftiridin-5-ammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-cicloesano diammina;

N,*N*-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-benzenammina;

4-[5-(2-metossietossi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,*N*-dimetil-benzeneammina;

1-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinole;

1-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinolo;

7-[4-(dimetilmino)fenil]-*N*-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-ammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-[3-(1H-imidazolo-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-ammina;

1-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidina carbossammide;

1-[3-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ammino]propil]-2-pirrolidinone;

N-[3'-[5-[(3-amminopropil)ammino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetammide;

N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[4'-[5-[(3-amminopropil)ammino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetammide;

N-[7-[4-(1,3-benzodiossol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(1,3-benzodiossol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(6-metossi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-ammina;

3-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilammino]-propanonitrile;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-cicloesandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-cicloesandiammina, (1R,2S)-rel-;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-benzene dimetanammina;

N-[7-[4-(dietilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiammina;

N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftir-idine-5-il]-,3-propandiammina;

N-[7-(3'-metossi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propano-diammina;

N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

4-[[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ossi]-1-butanolo;

N-[7-[4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

7-[4-(dimetilammino)fenil]-*N*-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-ammina;

N-[7-[3-bromo-4-(dimetilammino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(1-metil-1H-indolo-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-(3-bromo-4-metossifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N-[7-[4-[[3-(dimetilammino)propil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

N-[1-[4-[[2-(dimetilammino)etil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

N-[7-[4-(dimetilammino)-3-metossifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-cicloesandiammina;

4-[[7-[4-[[2-(dimetilammino)etil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ossi]-cicloesanolo;

N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propandiammina;

N,*N*-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-benzenammina;

4-[[7-[4-[[3-(dimetilammino)propil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]ossi]-cicloesanolo;

N-[7-[4-[[2-(dimetilammino)etil]metilammino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butandiammina; o

[3-[[5-[(3-amminopropil)ammino]-7-(4-metossifenil)-1,6-naftiridin-2-il]-ammino]propil]-carbamico-1,1-dimetiletil estere, opzionalmente in forma racemica, come enantiomeri, diastereomeri o come sali, solvati o idrati accettabili farmaceuticamente. Sono preferiti sali scelti dal gruppo costituito da cloridrato, bromidrato, iodidrato, idrosolfato, idrofosfato, idrometansolfonato, idronitrato, idromaleato, idroacetato, idrocitrato, idrofumarato, idrotartrato, idrossalato, idrosuccinato, idrobenzoato e idro-p-toluensolfonato.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un agente che inibisce l'interazione tra CAL (noto anche come ligando associato a CFTR) e proteine CFTR mutanti. In una realizzazione, l'agente che inibisce l'interazione tra CAL e proteine CFTR mutanti è un peptide o peptidomimetico (ad esempio, da 6 a 20 residui di lunghezza). In un'altra realizzazione, l'agente che inibisce l'interazione tra CAL e proteine CFTR mutanti è un peptide o peptidomimetico descritto nella domanda di brevetto U.S.A. pubblicata n. US2014/0100155 A1.

In un'altra realizzazione, le composizioni farmaceutiche sopra citate contengono un profarmaco accettabile farmaceuticamente del composto della presente invenzione.

In un aspetto, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere somministrate a un paziente una volta al giorno o circa ogni ventiquattro ore. In alternativa, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere somministrate a un paziente due volte al giorno. In alternativa, la composizione farmaceutica

dell'invenzione può essere somministrata circa ogni dodici ore. Queste composizioni farmaceutiche vengono somministrate come formulazioni orali contenenti circa 25 mg, 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg o 400 mg di un composto di Formula I. In questo aspetto, il farmaco le composizioni comprendono inoltre una carica; un disintegrante; un tensioattivo; un legante; o un lubrificante, o loro combinazioni.

Si comprenderà anche che le composizioni farmaceutiche dell'invenzione, comprese le composizioni farmaceutiche comprendenti combinazioni descritte in precedenza, possono essere impiegate in terapie combinate; cioè, le composizioni possono essere somministrate contemporaneamente, prima o dopo uno o più altri agenti terapeutici o procedure mediche desiderate.

Queste combinazioni sono utili per trattare le malattie qui descritte, inclusa la fibrosi cistica. Queste combinazioni sono utili anche nei kit qui descritti.

La quantità di agente terapeutico aggiuntivo presente nelle o con le composizioni della presente invenzione non sarà superiore alla quantità che sarebbe normalmente somministrata in una composizione comprendente quell'agente terapeutico come unico agente attivo. Preferibilmente la quantità di agente terapeutico aggiuntivo nelle composizioni descritte nella presente varierà da circa il 50% al 100% della quantità normalmente presente in una composizione che comprende quell'agente come unico agente terapeuticamente attivo.

Usi terapeutici dei composti di formula I-Ij e di loro composizioni farmaceutiche

In un aspetto, i composti e le composizioni dell'invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, diminuire la gravità o trattare per via sintomatica una malattia in un paziente, il metodo comprendente la somministrazione di una quantità efficace della composizione farmaceutica dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui la malattia è scelta tra fibrosi cistica, asma, BPCO indotta dal fumo, bronchite cronica, rinosinusite, costipazione, pancreatite, insufficienza pancreatica, infertilità maschile causata da assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD), malattia polmonare lieve, pancreatite idiopatica, aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), malattia del fegato, enfisema ereditario, emocromatosi ereditaria, deficit di fibrinolisi della coagulazione, come carenza di proteina C e angioedema ereditario di tipo 1, deficit di elaborazione dei lipidi (come ipercolesterolemia familiare, colesterolemia di tipo 1, e

abetalipoproteinemia), malattie da accumulo lisosomiale (come Malattia delle cellule I/pseudo-Hurler), mucopolisaccaridosi, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar tipo II, poliendocrinopatia/iperinsulinemia, diabete mellito, nanismo di Laron, deficit di mieloperossidasi, ipoparatiroidismo primario, melanoma, glicanosi CDG di tipo 1, ipertiroidismo congenito, osteogenesi imperfetta, ipofibrinogenemia ereditaria, deficit di ACT, diabete insipido (DI), DI neuroipofisario, DI nefrogenico, sindrome di Charcot-Marie Tooth, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, malattie neurodegenerative (come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, paralisi sopranucleare progressiva, e malattia di Pick), diversi disturbi neurologici poliglutaminici (come Huntington, atassia spinocerebellare di tipo I, atrofia muscolare spinale e bulbare, atrofia dentatorubro-pallidoluisiana e distrofia miotonica), encefalopatie spongiformi (come la malattia ereditaria di Creutzfeldt-Jakob (dovuta ad un difetto dell'elaborazione della proteina prionica)), malattia di Fabry, sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker, BPCO, malattia dell'occhio secco o malattia di Sjogren, osteoporosi, osteopenia, guarigione ossea e crescita ossea (inclusa riparazione ossea, rigenerazione ossea, riduzione del riassorbimento osseo e aumento della deposizione ossea), sindrome di Gorham, patologie dei canali del cloruro come la miotonia congenita (forme di Thomson e Becker), sindrome di Bartter di tipo III, malattia di Dent, epilessia, malattia da accumulo lisosomiale, sindrome di Angelman e discinesia ciliare primaria (PCD), un termine per disturbi ereditari della struttura e/o della funzione delle ciglia, inclusa la PCD con *situs inversus* (nota anche come sindrome di Kartagener), PCD senza *situs inversus* e aplasia ciliare.

In un'altra realizzazione, il metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica una malattia in un paziente dell'invenzione comprende il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica dell'invenzione, a condizione che in formula I e nelle definizioni relative: i) quando anello A è indolo, n non è zero e anelli B e C sono arile non sostituito da CF_3 o alogeno; il) quando anello A è pirazolo, n non è zero; iil) quando anello A è piridile, le porzioni di anello B e anello C sono sostituite alle posizioni 2 e 3 dell'anello piridilico, in maniera equivalente; e iv) quando anello A è imidazolo, la porzione di anello B è sostituito nella posizione 2 dell'anello di imidazolo.

In un aspetto, i composti e composizioni dell'invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la

gravità di, o trattare per via sintomatica una malattia in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui la malattia è scelta tra epilessia generalizzata con convulsioni febbrili *plus* (GEFS+), epilessia generale con convulsioni febbrili e afebbrili, miotonia, paramotonia congenita, miotonia aggravata da potassio, paralisi periodica iperkaliemica, LQTS, sindrome LQTS/Brugada, LQTS autosomico dominante con sordità, LQTS autosomico-recessivo, LQTS con caratteristiche dismorfiche, LQTS congenito e acquisito, sindrome di Timothy, ipolglicemia iperinsulinemica persistente dell'infanzia, cardiomiopatia dilatativa, LQTS autosomico dominante, malattia di Dent, sindrome di osteopetrosi, sindrome di Bartter di tipo III, malattia del nucleo centrale, ipertermia maligna e tachicardia polimorfica catecolaminergica.

In un aspetto, i composti e le composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità o trattare sintomaticamente la fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della composizione farmaceutica o della compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica CFTR N1303K, ΔI507 o R560T.

In un aspetto, i composti e le composizioni della presente invenzione sono rivolti e possono essere usati in un metodo di trattamento, riduzione della gravità o trattamento sintomatico della fibrosi cistica in un paziente che comprende la somministrazione di una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa di l'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica CFTR G551D. In un'altra realizzazione, il paziente è omozigote in G551D. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in G551D. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in G551D, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è una qualsiasi di F508del, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, o 711+1G->T. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in G551D, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è F508del. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in G551D, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è R117H.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR F508del. In un'altra realizzazione, il paziente è omozigote in F508del. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in F508del. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in F508del, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è una qualsiasi di G551D, G542X, N1303K, W1282X, R117H, R553X, 1717-1G->A, 621+1G->T, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, R1162X, G85E, 3120+1G->A, ΔI507, 1898+1G->A, 3659delC, R347P, R560T, R334W, A455E, 2184delA, o 711+1G->T. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in F508del, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è G551D. In un'altra realizzazione, il paziente è eterozigote in F508del, in cui l'altra mutazione genetica di CFTR è R117H.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente

un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R. In una realizzazione di questo aspetto, l'invenzione fornisce un metodo per trattare CFTR comprendente il somministrare Composto 1 a un paziente che possiede una mutazione di CFTR umano scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N. In un aspetto, la presente invenzione è rivolta a un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra E193K, F1052V e G1069R. In alcune realizzazioni di questo aspetto, il metodo produce un incremento di più di 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H. In una realizzazione di questo aspetto, il metodo produce un incremento nel trasporto di cloruro che è maggiore o uguale a 10% al di sopra del trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A,

1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R,

G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, la presente invenzione è rivolta a un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra E193K, F1052V e G1069R, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In alcune realizzazioni di questo aspetto, il metodo produce un incremento di più di 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In una realizzazione di questo aspetto, il metodo produce un incremento nel trasporto di cloruro che è maggiore o uguale a 10% al di sopra del trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 621+1G->T,

3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 2789+5G->A e 3272-26A->G, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T,

3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra E193K, F1052V e G1069R. In alcune realizzazioni di questo aspetto, il metodo produce un incremento di più di 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H. In una realizzazione di questo aspetto, il metodo produce un incremento nel trasporto di cloruro che è maggiore o uguale a 10% al di sopra del trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare,

ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 2789+5G->A e 3272-26A->G.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V, G1069R, R117C, D110H, R347H, R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N, D1152H, 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G,

711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e una mutazione di CFTR umano scelta tra F508del, R117H, e G551D, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N, E193K, F1052V e G1069R, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R e S1251N, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra E193K, F1052V e G1069R, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In alcune realizzazioni di questo aspetto, il metodo produce un incremento di più di 10 volte nel trasporto di cloruro rispetto al trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra R117C, D110H, R347H,

R352Q, E56K, P67L, L206W, A455E, D579G, S1235R, S945L, R1070W, F1074L, D110E, D1270N e D1152H, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In una realizzazione di questo aspetto, il metodo produce un incremento nel trasporto di cloruro che è maggiore o uguale a 10% al di sopra del trasporto di cloruro di base.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 621+1G->T, 3120+1G->A, 1898+1G->A, 711+1G->T, 2622+1G->A, 405+1G->A, 406-1G->A, 4005+1G->A, 1812-1G->A, 1525-1G->A, 712-1G->T, 1248+1G->A, 1341+1G->A, 3121-1G->A, 4374+1G->T, 3850-1G->A, 2789+5G->A, 3849+10kbC->T, 3272-26A->G, 711+5G->A, 3120G->A, 1811+1.6kbA->G, 711+3A->G, 1898+3A->G, 1717-8G->A, 1342-2A->C, 405+3A->C, 1716G/A, 1811+1G->C, 1898+5G->T, 3850-3T->G, IVS14b+5G->A, 1898+1G->T, 4005+2T->C e 621+3A->G, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 1717-1G->A, 1811+1.6kbA->G, 2789+5G->A, 3272-26A->G e 3849+10kbC->T, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D. In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta tra 2789+5G->A e 3272-26A->G, e una o più mutazioni di CFTR umano scelte tra F508del, R117H, e G551D.

In un aspetto, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare,

ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in un paziente comprendente il somministrare una quantità efficace della composizione farmaceutica o compressa dell'invenzione al paziente, preferibilmente un mammifero, in cui il paziente possiede la mutazione genetica di CFTR scelta da Figura 1.

In certe realizzazioni, la composizione della presente invenzione è utile per trattare, ridurre la gravità di, o trattare per via sintomatica fibrosi cistica in pazienti che mostrano attività di CFTR residua nella membrana apicale di epiteli respiratori e non respiratori. La presenza di attività di CFTR residua sulla superficie epiteliale può essere facilmente rilevata usando metodi noti nella tecnica, ad esempio tecniche elettrofisiologiche, biochimiche o istochimiche standard. Tali metodi identificano l'attività di CFTR usando tecniche elettrofisiologiche *in vivo* o *ex vivo*, misurazione delle concentrazioni di Cl- nel sudore o nella saliva, o tecniche biochimiche o istochimiche *ex vivo* per monitorare la densità della superficie cellulare. Utilizzando tali metodi, l'attività di CFTR residua può essere facilmente rilevata in pazienti eterozigoti o omozigoti per una varietà di mutazioni differenti, inclusi pazienti omozigoti o eterozigoti per la mutazione più comune, F508del, così come altre mutazioni come la mutazione G551D o la mutazione R117H. In alcune realizzazioni, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare, ridurre la gravità o trattare sintomaticamente la fibrosi cistica in pazienti che mostrano poca o nessuna attività di CFTR residua. In alcune realizzazioni, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare, ridurre la gravità o trattare sintomaticamente la fibrosi cistica in pazienti che mostrano attività di CFTR residua da poca o nulla nella membrana apicale degli epiteli respiratori.

In un'altra realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare o ridurre la gravità della fibrosi cistica in pazienti che mostrano attività di CFTR residua usando metodi farmacologici. In un'altra realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare o ridurre la gravità della fibrosi cistica in pazienti che hanno un'attività di CFTR residua usando la terapia genica. Tali metodi aumentano la quantità di CFTR presente sulla superficie cellulare, inducendo così un'attività di CFTR finora assente in un paziente o aumentando il livello esistente di attività di CFTR residua in un paziente.

In una realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare o ridurre la gravità della fibrosi cistica in pazienti all'interno di determinati genotipi che mostrano attività di CFTR residua, ad esempio,

mutazioni di classe I (non sintetizzate), mutazione di classe II (ripiegamento errato), mutazioni di classe III (regolazione o azionamento alterati), mutazioni di classe IV (conduttanza alterata) o mutazioni di classe V (sintesi ridotta).

In una realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare, ridurre la gravità o trattare sintomaticamente la fibrosi cistica in pazienti all'interno di determinati fenotipi clinici, ad esempio un fenotipo clinico da moderato a lieve che tipicamente si correla con la quantità di attività di CFTR residua in la membrana apicale degli epiteli. Tali fenotipi includono pazienti che mostrano sufficienza pancreatica.

In una realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare, diminuire la gravità o trattare sintomaticamente pazienti con diagnosi di sufficienza pancreatica, pancreatite idiopatica e assenza bilaterale congenita del dotto deferente o malattia polmonare lieve in cui il paziente mostra attività di CFTR residua.

In una realizzazione, le composizioni della presente invenzione sono utili per trattare, ridurre la gravità o trattare sintomaticamente pazienti con diagnosi di sufficienza pancreatica, pancreatite idiopatica e assenza bilaterale congenita del dotto deferente, o malattia polmonare lieve in cui il paziente ha CFTR di tipo selvatico.

Oltre alla fibrosi cistica, la modulazione dell'attività di CFTR può essere utile per altre malattie non direttamente causate da mutazioni in CFTR, come malattie secretorie e altre malattie del ripiegamento proteico mediate da CFTR. Queste includono, ma non sono limitate a, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattia dell'occhio secco e sindrome di Sjögren. La BPCO è caratterizzata da una limitazione del flusso d'aria progressiva e non completamente reversibile. La limitazione del flusso d'aria è dovuta a ipersecrezione di muco, enfisema e bronchiolite. Gli attivatori di CFTR mutante o di tipo selvatico offrono un potenziale trattamento dell'ipersecrezione di muco e della eliminazione mucociliare alterata che è comune nella BPCO. In particolare, l'aumento della secrezione anionica attraverso CFTR può facilitare il trasporto del fluido nel liquido superficiale delle vie respiratorie per idratare il muco e ottimizzare la viscosità del fluido periciliare. Ciò porterebbe a una maggiore eliminazione mucociliare e a una riduzione dei sintomi associati alla BPCO. La malattia dell'occhio secco è caratterizzata da una diminuzione della produzione acquosa lacrimale e da profili anormali di lipidi,

proteine e mucine del film lacrimale. Ci sono molte cause di secchezza oculare, alcune delle quali includono età, chirurgia dell'occhio Lasik, artrite, medicazioni, ustioni chimiche/termiche, allergie e malattie, come la fibrosi cistica e la sindrome di Sjögrens. L'aumento della secrezione anionica tramite CFTR migliorerebbe il trasporto di liquidi dalle cellule endoteliali corneali e dalle ghiandole secretorie che circondano l'occhio per aumentare l'idratazione corneale. Ciò contribuirebbe ad alleviare i sintomi associati alla malattia dell'occhio secco. La sindrome di Sjögrens è una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono umidità in tutto il corpo, inclusi occhi, bocca, pelle, tessuto respiratorio, fegato, vagina e intestino. I sintomi includono secchezza oculare, di bocca e vagina, nonché malattie polmonari. La malattia è anche associata ad artrite reumatoide, lupus sistemico, sclerosi sistemica e polimiosite/dermatomiosite. Si ritiene che il traffico di proteine difettoso sia la causa della malattia, per la quale le opzioni di trattamento sono limitate. Potenziatori o induttori dell'attività di CFTR possono idratare i vari organi colpiti dalla malattia e aiutare ad alleviare i sintomi associati.

In una realizzazione, i composti e le composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per aumentare o indurre l'attività del canale anionico *in vitro* o *in vivo*, comprendente il contatto del canale con una composizione della presente invenzione. In un'altra realizzazione, il canale anionico è un canale del cloruro o un canale del bicarbonato. In un'altra realizzazione, il canale anionico è un canale del cloruro.

La quantità esatta richiesta varierà da soggetto a soggetto, a seconda della specie, dell'età e delle condizioni generali del soggetto, della gravità dell'infezione, dell'agente particolare, della sua modalità di somministrazione e simili. I composti dell'invenzione sono preferibilmente formulati in forma di unità di dosaggio per facilità di somministrazione e uniformità di dosaggio. L'espressione "forma di unità di dosaggio" come usata nel presente documento si riferisce a un'unità di agente fisicamente distinta appropriata per il paziente da trattare. Si comprenderà, tuttavia, che l'uso quotidiano totale dei composti e delle composizioni dell'invenzione sarà deciso dal medico curante nell'ambito di un ponderato giudizio medico. Il livello di dose efficace specifico per un particolare paziente o organismo dipenderà da una varietà di fattori tra cui il disturbo da trattare e la gravità del disturbo; l'attività del composto specifico impiegato; la composizione specifica impiegata; l'età, il peso corporeo,

la salute generale, il sesso e la dieta del paziente; il tempo di somministrazione, la via di somministrazione e la velocità di escrezione del composto specifico impiegato; la durata del trattamento; farmaci usati in combinazione o in concomitanza con il composto specifico impiegato, e fattori simili ben noti nella tecnica medica. Il termine "paziente", come qui usato, significa un animale, preferibilmente un mammifero, e più preferibilmente un essere umano.

Negli ultimi anni sono stati fatti numerosi tentativi per trattare la fibrosi cistica usando la terapia genica. La terapia genica è l'inserimento, l'alterazione o la rimozione di geni all'interno delle cellule e dei tessuti biologici di un individuo per curare la malattia. È una tecnica per correggere i geni difettosi responsabili dello sviluppo della malattia. La forma più comune di terapia genica prevede l'inserimento di geni funzionali in una posizione genomica non specificata al fine di sostituire un gene mutato, ma altre forme implicano la correzione diretta della mutazione o la modifica del gene normale che consente un'infezione virale. Sebbene la tecnologia sia ancora agli inizi, è stata usata con un certo successo.

La fibrosi cistica è un buon candidato per la terapia genica poiché è causata principalmente da mutazioni in un singolo gene. Una normale copia del gene potrebbe essere somministrata ai pazienti tramite somministrazione topica al polmone, senza richiedere tecniche invasive o interventi chirurgici. Un approccio di integrazione genica mirerebbe anche direttamente alla causa della malattia e potrebbe correggere molti aspetti della complessa patologia polmonare.

Subito dopo la clonazione del gene di CFTR, è stata stabilita la prova di principio quando il difetto di conduttanza di Cl- è stato corretto dopo la somministrazione di una copia funzionale del DNA di CFTR di tipo selvatico umano a cellule isolate da pazienti con fibrosi cistica. Ad oggi, una serie di prove per la terapia genica della fibrosi cistica sono state provate sugli esseri umani. Questi primi studi riguardavano principalmente questioni di sicurezza.

In una realizzazione, i composti e composizioni della presente invenzione possono essere usati in un metodo per trattare fibrosi cistica comprendente il somministrare al paziente un composto di formula Ib-iii in combinazione con terapia genica. La terapia genica può essere come descritta in domanda di brevetto internazionale pubblicata

N. WO2013061091. La somministrazione può essere precedente, concomitante, o successiva alla somministrazione di un composto di formula Ib-iii, o qualsiasi delle composizioni farmaceutiche della presente invenzione.

In un'altra realizzazione, la terapia genica prevede la somministrazione al paziente da 1 mL a meno di 10 mL di un complesso di (i) un plasmide privo di dinucleotidi CpG non virale comprendente acido nucleico codificante un polipeptide CFTR operativamente collegato al promotore di hCEF1, in cui il plasmide ha una concentrazione da 2 mg/mL a 3 mg/mL e (il) miscela di lipidi GL67A a una concentrazione da 10 mg/mL a 20 mg/mL.

In una realizzazione, la terapia genica viene somministrata a un paziente con fibrosi cistica prima, in concomitanza o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii e (il) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico.

In una realizzazione, terapia genica viene somministrata ad un paziente con fibrosi cistica prima, contemporaneamente, o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii e (il) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide.

In una realizzazione, terapia genica viene somministrata ad un paziente con fibrosi cistica prima, contemporaneamente, o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii e (il) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico.

In una realizzazione, terapia genica viene somministrata ad un paziente con fibrosi cistica prima, contemporaneamente, o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii; (il) acido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico; e (iil) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

In una realizzazione, terapia genica viene somministrata ad un paziente con fibrosi cistica prima,

contemporaneamente, o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii; (il) (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)-*N*-(1-(2,3-diidrossipropil)-6-fluoro-2-(1-idrossi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropancarbossammide; e (iil) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

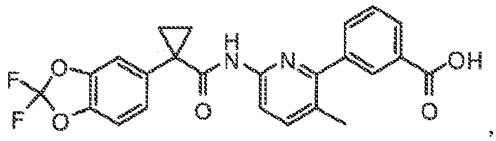
In una realizzazione, terapia genica viene somministrata ad un paziente con fibrosi cistica prima, contemporaneamente, o successivamente alla somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente (i) un composto di formula Ib-iii; (il) acido 4-(3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]diossol-5-il)ciclopropancarbossammido)isochinolin-1-il)benzoico; e (iil) *N*-(5-idrossi-2,4-diterz-butil-fenil)-4-osso-1H-chinolin-3-carbossammide.

Kit

In un altro aspetto, la presente invenzione presenta un kit comprendente un composto e/o una composizione farmaceutica della presente invenzione e le istruzioni per l'uso dello stesso.

In un'altra realizzazione, i kit della presente invenzione comprendono inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi. In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è scelto tra un agente mucolitico, broncodilatatore, un antibiotico, un agente anti-infettivo, un modulatore di CFTR o un agente antinfiammatorio. In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un modulatore CFTR. In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un correttore di CFTR.

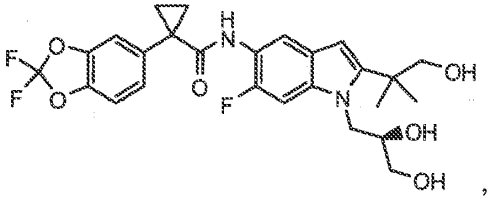
In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

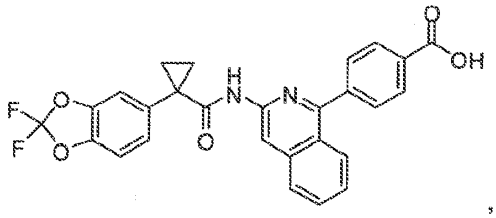
In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è

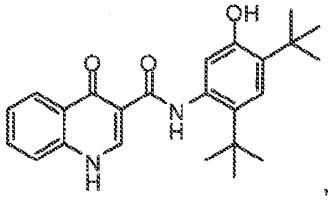


,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è un potenziatore di CFTR.

In un'altra realizzazione, l'agente terapeutico aggiuntivo è

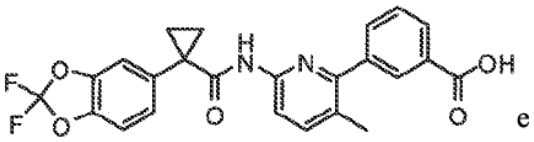


,

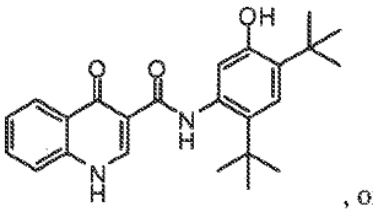
o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, gli agenti terapeutici aggiuntivi sono un correttore di CFTR e un potenziatore di CFTR.

In un'altra realizzazione, gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



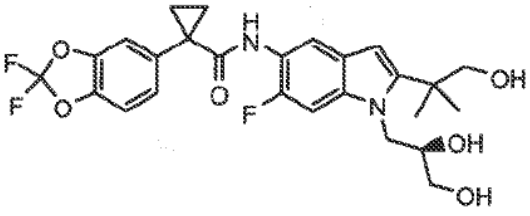
e



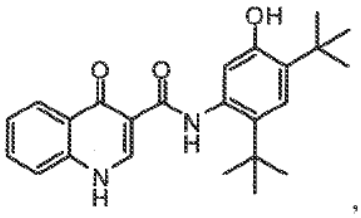
, o

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



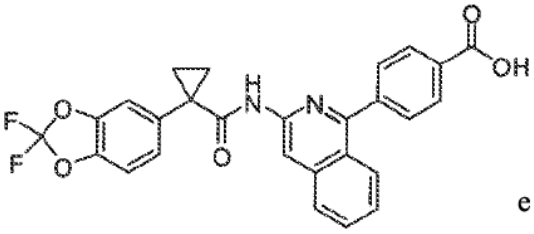
e



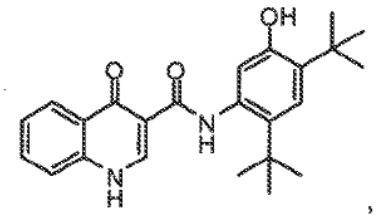
,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, gli agenti terapeutici aggiuntivi sono



e



,

o loro sali accettabili farmaceuticamente.

In un'altra realizzazione, i kit della presente invenzione sono rivolti a kit in cui i composti o le composizioni farmaceutiche della presente invenzione e l'uno o più agenti terapeutici aggiuntivi sono in contenitori separati.

In un'altra realizzazione, i kit della presente invenzione sono rivolti a kit in cui i composti o le composizioni farmaceutiche della presente invenzione e l'uno o più agenti terapeutici aggiuntivi si trovano nello stesso contenitore.

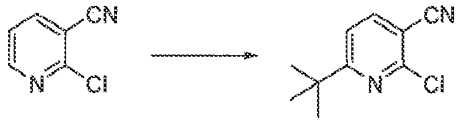
In un'altra realizzazione, il contenitore è una bottiglia, una fiala o un blister o una loro combinazione.

In qualsiasi punto della presente domanda in cui un nome di un composto potrebbe non descrivere correttamente la struttura del composto, la struttura sostituisce il nome e governa.

ESEMPI

PREPARAZIONE 1: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 26)

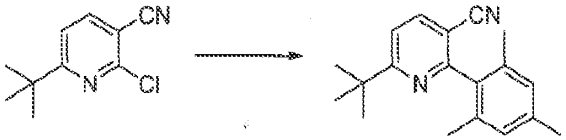
Passaggio 1: 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile



Acido 2,2-Dimetilpropanoico (50, mL, 870 mmoli), 2-cloropiridin-3-carbonitrile (30 g, 220 mmoli) e $AgNO_3$ (9,2 g, 54 mmoli) sono stati sospesi in 10% aq. H_2SO_4 (300 mL). Una soluzione di ammonio perossidisolfato (91 g, 430 mmoli) e acqua (480 mL) è stata aggiunta alla miscela a gocce attraverso in imbuto per aggiunte. La

miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il pH della miscela di reazione è stato regolato a ~ 8-9 con 30% NH_4OH (-250 mL) e la miscela è stata estratta con etil acetato (3 x 300 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-25% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-2-cloropiridin-3-carbonitrile (37 g, 83%) come un olio trasparente che solidificava nel tempo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), ESI-MS *m*/*z* calc. 194,1, osservato 195,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,66 min (corsa di 3 min).

Passaggio 2: 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbonitrile



Una miscela di 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (400, mg, 2,06 mmoli), acido (2,4,6-trimetilfenil)boronico (506 mg, 3,08 mmoli), $Pd(dppf)_2Cl_2$*CH_2Cl_2 (75 mg, 0,10 mmoli), $NaHCO_3$ (173 mg, 2,06 mmoli) e DME (2 mL) è stata riscaldata a 120 °C in un reattore a microonde per 30 min. La miscela è stata ripartita tra CH_2Cl_2 e acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (2x). Le fasi organiche combinate sono state seccate su solfato di sodio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbonitrile (225 mg, 39%), ESI-MS *m*/*z* calc. 278,2, osservato 279,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,84 min (corsa di 3 min).

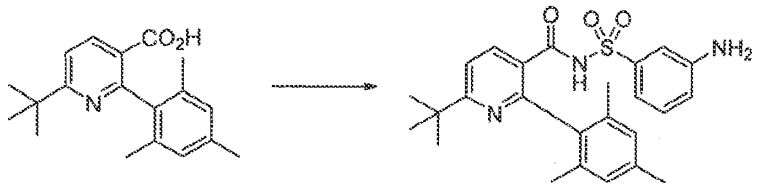
Passaggio 3: acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossilico



Una miscela di 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbonitrile (225 mg, 0,808 mmoli), KOH (2,0 mL di 4,0 M, 8,0 mmoli) e EtOH (2,3 mL) è stata riscaldata a 90 °C per 2,5 d. La miscela è stata acidificata con HCl conc. a ~ pH 2 prima di essere concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa

(10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossilico (40 mg, 17%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 297,2, osservato 298,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,77 min (corsa di 3 min).

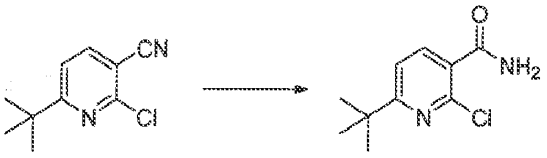
Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)slfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 26)



Sodio (3-nitrofenil)solfonilazanide (60, mg, 0,27 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossilico (40, mg, 0,13 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (51 mg, 0,13 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (800,0 µL) a temperatura ambiente. La miscela è stata lasciata in agitazione a 70 °C durante la notte prima di essere filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05% HCl) per dare il nitro-intermedio, 6-*terz*-butil-*N*-(3-nitmfenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossammide. Il nitro-intermedio è stato ripreso in acido acetico (1 mL) prima che Zn (8,8 mg, 0,13 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min prima di essere filtrata. Il filtrato è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 26) (13 mg, 22%). ESI-MS *m*/*z* calc. 451,2, osservato 452,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,81 min (corsa di 3 min).

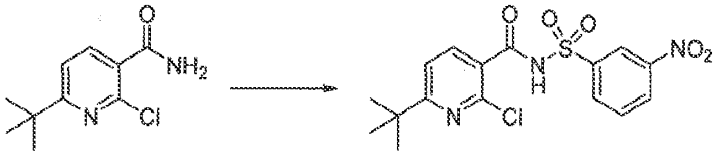
PREPARAZIONE 2: *N*-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-clorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 223)

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide



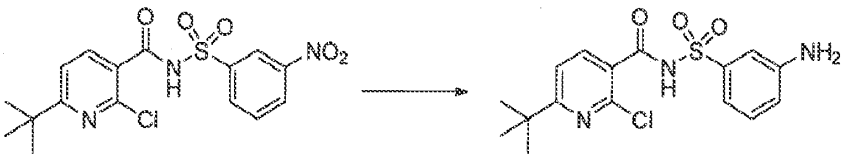
Ad una miscela di 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (6,81 g, 35,0 mmoli) e NaOH (38,5 mL di 1,0 M, 38,5 mmoli) in EtOH (175 mL) è stato lentamente aggiunto idrogeno perossido (19,9 mL di 30% p/v, 175 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 45 min, prima che altro idrogeno perossido (19,9 mL di 30% p/v, 175 mmoli) è stato aggiunto. Dopo 1 h, la miscela è stata lentamente spenta con soluzione satura di bisolfito di sodio, diluita con acqua, ed estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati per dare 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide (7,21 g, 97%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 212,1, osservato 212,9 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,46 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: 6-*terz*-butil-2-cloro-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-piridin-3-carbossammide



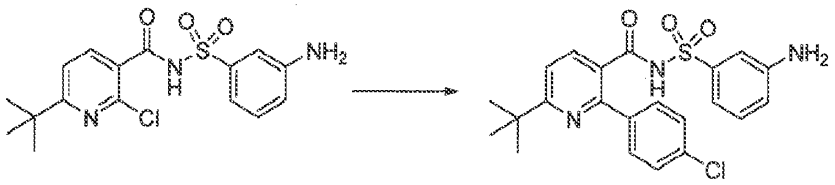
Ad una soluzione di 6-(*terz*-butil)-2-cloronicotinammide (3,19 g, 15,0 mmoli) e 3-nitrobenzensolfonil cloruro (3,32 g, 15,0 mmoli) in THF (100,0 mL) è stato lentamente aggiunto NaH (1,80 g, 60%, p/p, 45,0 mmoli) in porzioni. La miscela è stata lasciata in agitazione per 2h a temperatura ambiente prima di essere spenta con soluzione acquosa satura di cloruro d'ammonio. La miscela è stata estratta con etil acetato (3x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati. Il residuo è stato ripreso in dietil etere. I solidi sono stati filtrati, lavati con dietil etere, e seccati sotto vuoto. Il filtrato è stato evaporato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (1-11 % metanolo/CH_2Cl_2). I due lotti (solido da etere e prodotto da colonna) sono stati combinati per dare 6-(*terz*-butil)-2-cloro-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)nicotinammide (3,56 g, 60%) come un solido giallo chiaro. ESI-MS *m*/*z* calc. 397,1, osservato 398,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,66 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di 6-(*terz*-butil)-2-cloro-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)nicotinammide (1,40 g, 3,52 mmoli) in acido acetico glaciale (140 mL) è stato aggiunto zinco (5,76 g, 88,0 mmoli). La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 1 h prima di essere filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-5% metanolo/CH_2Cl_2) per fornire *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-cloro-piridina,3-carbossammide (1,12 g, 87%) come una schiuma appiccicosa arancione. ESI-MS *m*/*z* calc. 367,1, osservato 368,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,09 min (corsa di 3 min).

Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-clorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 223)



Ad acido (4-clorofenil)boronico (26 mg, 0,16 mmoli) è stata aggiunta una soluzione di *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide : (50, mg, 0,14 mmoli) in DMA (0,5 mL), Na_2CO_3 (136 µL, 2,0 M, 0,27 mmoli) e dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (5 mg, 0,007 mmoli) sono stati aggiunti e il recipiente è stato sigillato sotto azoto gassoso e riscaldato sotto irraggiamento con microonde a 120 °C per 20 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acqua/CH_3CN con 0,05 mM HCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-clorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 223) (15 mg, 25%). ESI-MS *m*/*z* calc. 443,1, osservato 444,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,81 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti sono stati sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-*terz*-butilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 252).

N-(3-amminofenil)solfonil-8,8-dimctil-2-fenil-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 685).

(3-amminofenil)solfonil-[8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbonil]azanide (Composto 1231).

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(cicloesen-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 880).

N-(4-amminofenil)solfonil-8,8-dimetil-2-fenil-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1190).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-fluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 417).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-indan-5-il-piridin-3-carbossammide (Composto 308).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3,4-dimetilfenil)piridin-3-carbossammide: (Composto 274).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3-*terz*-butilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 229).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 52).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-isopropilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 314).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-etilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 359).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-3-carbossammide (Composto 129).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 237).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 301).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 177).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3-fluoro-4-metil-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 349).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 5).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(m-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 282).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-fluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 46).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2-fluoro-5-metil-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1350) (Composto 1350).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3,4-difluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1217).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(o-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1036).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-metossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 550).

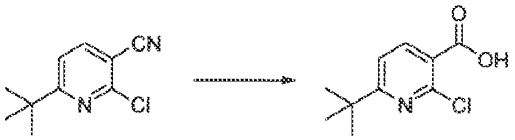
N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1331).

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-fenil-piridin-3-carbossammide (Composto 542), e

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(3,4-difluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1217).

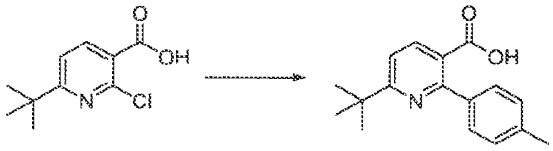
PREPARAZIONE 3: *N*-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 74)

Passaggio 1: acido 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossilico



Una soluzione di KOH (8,65 g, 154 mmoli) in acqua (25 mL) è stata aggiunta ad una soluzione di 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (5,00 g, 25,7 mmoli) in isopropanolo (25 mL). La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a 90 °C durante la notte. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (75 mL) ed è stata estratta con NaOH acquoso (1 N, 3×75 mL). Gli strati acquosi combinati sono stati acidificati a pH 3 con l'aggiunta di HCl acquoso (1 N, 200 mL) e sono stati estratti con etil acetato (2×75 mL). Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati per dare acido 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossilico (5,25 g, 96%) come un solido giallo. ESI-MS *m*/*z* calc. 213,1, osservato 214,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,09 min (corsa di 3 min), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Passaggio 2: acido 6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossilico

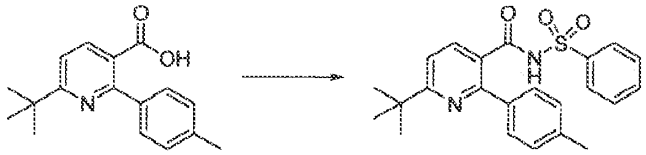


Acido 6-*terz*-Butil-2-cloro-piridin-3-carbossilico (1,35 g, 6,32 mmoli) e acido *p*-tolilboronico (1,03 g, 7,58 mmoli) sono stati sospesi in DMA (14 mL). Carbonato di sodio acquoso (6,3 mL di 2,0 M, 13 mmoli) è stato aggiunto seguito da dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (231 mg, 0,312 mmoli). Il recipiente di reazione è stato sigillato sotto azoto e riscaldato a 140 °C per 1,5 h in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (50 mL) ed è stata lavata con NaOH acquoso (1 M, 4×50 mL). Gli strati acquosi combinati sono stati acidificati a pH 3 con 1 N HCl e poi estratti con etil acetato (5x50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio, filtrati, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-30% etil acetato/esano) per dare acido 6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossilico (740 mg, 43%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc.

269,1, osservato 270,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,53 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte sopra: acido 8,8-dimetil-2-(p-tolil)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbossilico.

Passaggio 3: *N*-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 74)



A benzensolfonammide (23 mg, 0,14 mmoli) è stato aggiunto acido 6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossilico (35 mg, 0,13 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (400 µL). Una soluzione di *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (54 mg, 0,14 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (125 µL) è stato aggiunto seguito da carbonato di potassio solido (54 mg, 0,39 mmoli). La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a 80 °C per 1 h. Altro *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (0,5 eq) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata lasciata in agitazione durante la notte a 80 °C. La miscela è stata raffreddata, filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acqua/acetonitrile con 0,05 mM HCl) per dare *N*-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 74) (28 mg, 53%). ESI-MS *m*/*z* calc. 408,2, osservato 409,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,93 min (3 min ran).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

6-*terz*-butil-*N*-(3-etilfenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 50).

6-*terz*-butil-*N*-(3-metossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 327).

6-*terz*-butil-*N*-(4-metossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 206).

6-*terz*-butil-*N*-(4-cianofenil)solfonil-2-(p-tolil)piridint-3-carbossammide (Composto 288).

6-*terz*-butil-2-(p-tolil)-*N*-(2-piridilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 407).

6-*terz*-butil-2-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 632).

6-*terz*-butil-*N*-[(5-metil-2-piridil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1355).

6-*terz*-butil-*N*-(2-cianofenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 623).

6-*terz*-butil-*N*-(2-metossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1124).

N-(4-amminofenil)solfonil-8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1307).

6-*terz*-butil-*N*-(2-idrossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1175).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 444).

8,8-dimetil-2-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1292).

6-*terz*-butil-*N*-(4-idrossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 809).

6-*terz*-butil-*N*-(3-idrossifenil)solfonil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1265).

6-*terz*-butil-*N*-[(6-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 512).

N-[(6-ammino-3-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 635).

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 849).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 722).

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 798).

6-*terz*-butil-*N*-(1H-pirazol-4-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 401).

6-(4-fluorofenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsutfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)pindine-3-carbossammide (Composto 518).

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 423).

6-*terz*-butil-*N*-[[6-(difluorometil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 501).

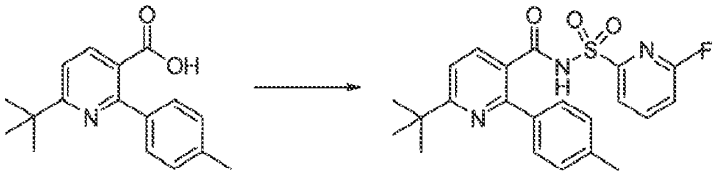
N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2,6-bis(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 524).

6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 861).

6-*terz*-butil-*N*-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 75), e *N*-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 297).

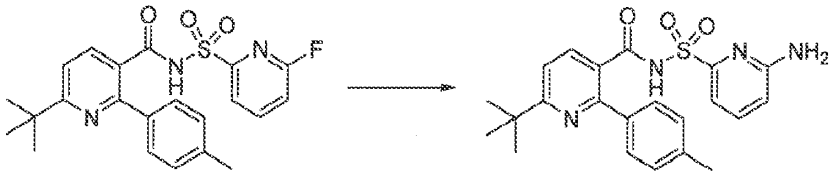
PREPARAZIONE 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 58)

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-*N*-[(6-ftuoro-2-pirldil)solfonil]-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide



N,*N*-diisopropil etil ammina (104 µL, 0,5940 mmoli) è stata aggiunta ad una miscela di acido 6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossilico (80, mg, 0,30 mmoli), 6-fluoropiridin-2-solfonammide (58 mg, 0,33 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (136 mg, 0,356 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (800 µL) a temperatura ambiente. La miscela è stata riscaldata a 70 °C durante la notte prima di essere raffreddata. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio, filtrate, e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (66 mg, 38%) come un solido giallastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 427,1, osservato 428,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,7 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 58)



Una miscela di 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (55 mg, 0,13 mmoli) e NH_4OH (30%, 860 µL) è stata riscaldata a 150 °C per 30 min in un reattore a microonde. La miscela è

stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(*p*-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 58) (17 mg, 31%). ESI-MS *m*/*z* calc. 424,2, osservato 425,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,63 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(m-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 31).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(ciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 529).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(cicloesen-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 478).

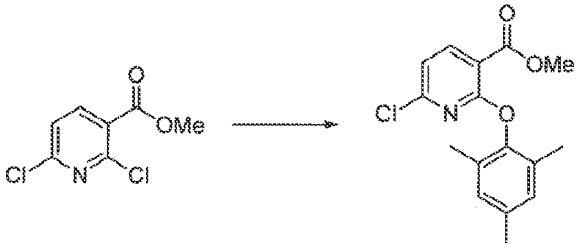
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossifenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 409).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-fluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 417), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-fenil-piridin-3-carbossammide (Composto 334).

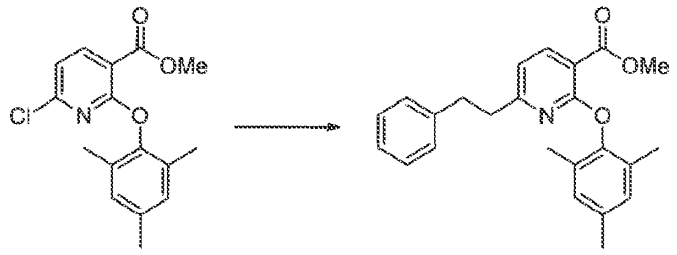
PREPARAZIONE 5: acido 6-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico

Passaggio 1: metil 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridime-3-carbossilato



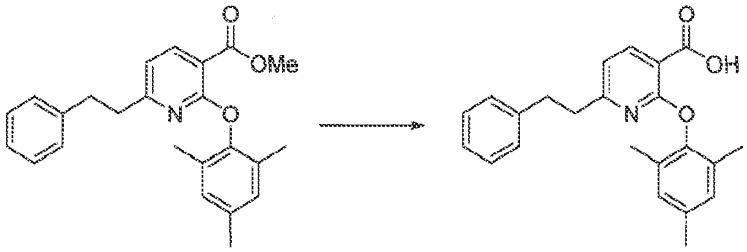
NaH (60%, 2,13 g, 53,3 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2,4,6-trimetilfenolo (6,60 g, 48,5 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (150 mL) a 0 °C. La miscela è stata agitata per 15 min prima che una soluzione di metil 2,6-dicloronicotinato (10,0 g, 48,5 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (20 mL) è stata aggiunta a gocce. La miscela è stata lasciata in agitazione per 1 h a temperatura ambiente prima di aggiungere acqua. La miscela è stata estratta con etil acetato (2x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua e salamoia, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-50% CH_2Cl_2/esani) per dare metil 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (3,58 g, 24%). ESI-MS *m*/*z* calc. 305,1, osservato 306,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,87 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: metil 6-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



Bromo-(2-feniletil)zinco (3,9 mL di 0,5 M, 2,0 mmoli) e dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (36 mg, 0,049 mmoli) sono stati agitati a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di azoto per 20 min. Metil 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (150 mg, 0,49 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione ed è stato poi riscaldato a 150 °C per 10 minuti in un reattore a microonde. Una soluzione acquosa satura di acido etilenediamminotetraacetico sale disodico (2 mL) e una soluzione acquosa satura di ammonio cloruro sono stati aggiunti alla miscela di reazione. Dopo aver agitato per 30 minuti, gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano. Gli strati organici combinati sono stati evaporati ad essiccazione e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (20-80% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare metil 6-(2-feniletil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (56 mg, 31%). ESI-MS *m/z* calc. 375,2, osservato 376,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,87 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: acido 6-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico

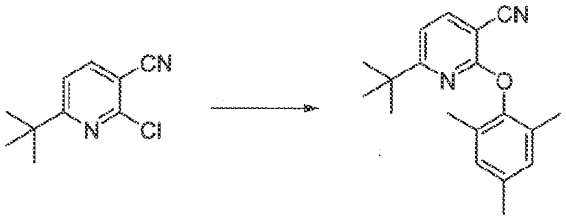


Metil 6-(2-feniletil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (56 mg, 0,15 mmoli) è stato sciolto in metanolo (5mL), NaOH (245 µL di 4,0 M, 0,98 mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il solvente è stato rimosso e il pH del residuo è stato regolato a circa 3 con 1N HCl. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua e seccato per dare acido 6-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (21 mg, 36%). ESI-MS *m/z* calc. 361,2, osservato 362,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,77 min (corsa di 1 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente: acido 6-benzil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico.

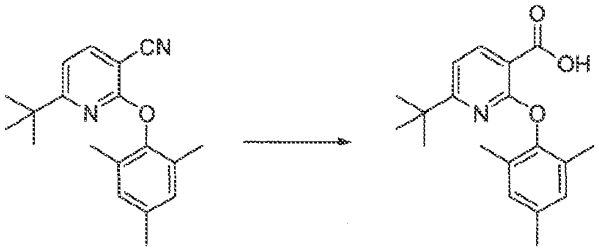
PREPARAZIONE 6: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228)

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonitrile



6-*terz*-Butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (5,00 g, 25,7 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (3,50 g, 25,7 mmoli), K_2CO_3 (3,91 g, 28,3 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (10 mL) sono stati aggiunti ad una fiala da 40 mL. La miscela è stata agitata durante la notte a 95 °C. La miscela di reazione è stata diluita con H_2O (10 mL) ed è stata estratta con etil acetato (3 x 20 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonitrile (6,70 g, 84%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 294,2, osservato 295,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,31 min (corsa di 3 min), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,07 (s, 9H).

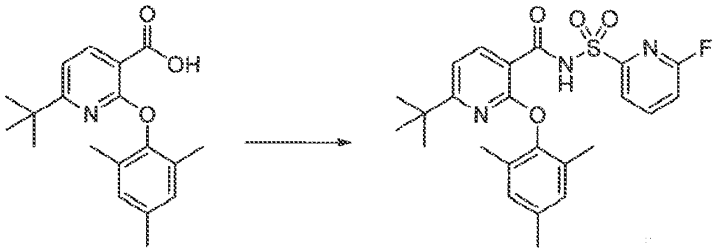
Passaggio 2: acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico



Una miscela di 6-*terz*-butil-2,(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonitrile (4,50 g, 15,3 mmoli), KOH (5,15 g, 91,7 mmoli), EtOH (135 mL) e H_2O (32 mL) è stata riscaldata a 90 °C durante la notte. Altro KOH (2,00 g, 35,6

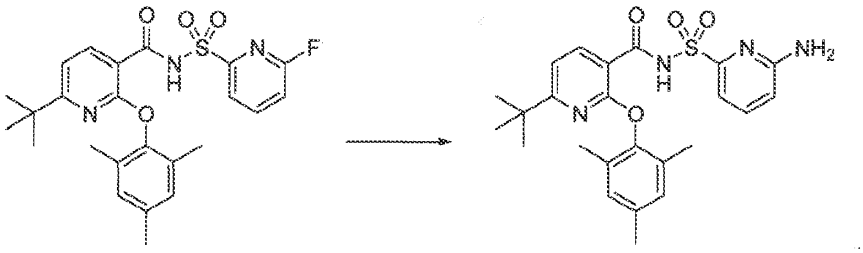
mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata riscaldata a 90 °C durante la notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, concentrata e acidificata a pH di circa 2 con 2N HCl. I solidi sono stati raccolti per filtrazione e sono stati posti in una stufa da vuoto a 50 °C durante la notte per dare acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (4,64 g, 96%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

Passaggio 3: 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



N-etil-*N*-isopropilpropan-2-ammina (560 µL, 3,19 mmoli) è stata aggiunta ad una miscela di acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (500, mg, 1,56 mmoli), 6-fluoropiridin-2-solfonammide (309 mg, 1,76 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (728 mg, 1,91 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (5 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata riscaldata a 70 °C durante la notte prima di essere raffreddata. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani), poi una seconda purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-10% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (230 mg, 23%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 471,2, osservato 472,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,32 min (corsa di 3 min).

Passaggio 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228)



6-*terz*-Butil-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (77 mg, 0,16 mmoli) è stata sciolta in ammonio idrossido (10 mL di 30 %p/p) e irradiata nel reattore a microonde per 1 h a 150 °C. La miscela è stata evaporata e il materiale grezzo è stato purificato mediante HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 5 µM HCl). Il materiale è stato inoltre purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-100% etil acetato/esani) per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 228) (27 mg, 35%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67- 7,58 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 468,2, osservato 469,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,11 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

6-*terz*-butil-*N*-(1H-indol-4-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 275),

N-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(2-isopropilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 147),

6-*terz*-butil-*N*-[[6-(dimetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 468),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 853),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1297),

N-(2-amminotiazol-4-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1294),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1310),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 854),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 826),

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 914),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-prop-1-inil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1172),

6-*terz*-butil-*N*-(2-metilpirazol-3-il)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 911),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 841),

N-[[6-(2-idrossietilammino)-2-piridil]solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 595),

N-[[6-(dimetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 869),

N-[[6-(2-amminoetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1027),

N-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1032),

N-[[6-(2-dimetilamminoetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1122),

N-[(6-ciano-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 771),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-metil-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1102),

6-*terz*-butil-*N*-[[6-(2-idrossietilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 916),

6-*terz*-butil-*N*-[[6-(2-dimetilamminoetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 947),

Acido 6-[[6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonil]solfamoil]piridin-2-carbossilico (Composto 461),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[[6-(idrossimetil)-2-piridil]solfonil]-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1340),

N-[[6-(2-amminoetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1054),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1137),

N-(2-azidofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide,

6-metil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 670),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1253),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(trifluorometil)ciclopropill-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 621),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-benzil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1233),

N-[[6-(isopropilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 482),

N-[[6-(2-metossietilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (composto 372),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 182),

N-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 341),

6-*terz*-butil-*N*-[3-(metilammino)fenil]solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 289),

6-*terz*-butil-*N*-[3-(dimetilammino)fenil]solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto

311),

6-*terz*-butil-*N*-(2-cianofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 78),

N-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(1-metilindol-7-il)ossi-piridin-3-carbossammide (Composto 326),

6-*terz*-butil-*N*-(1-metilindol-4-il)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 146),

N-[(6-ammino-5-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide,

6-*terz*-butil-*N*-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 34),

6-*terz*-butil-*N*-(4-piridilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 117),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 235),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 590),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 778),

6-*terz*-butil-*N*-(2-metossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 115),

6-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 191),

6-*terz*-butil-*N*-(2-piridilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 222),

N-[(2-ammino-4-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 283),

6-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-4-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 217),

6-*terz*-butil-*N*-(3-piridilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 330),

6-*terz*-butil-*N*-(3-metossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 56),

N-(benzensolfonil)-6-(trifluorometil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 244),

6-*terz*-butil-*N*-[(3-metossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 92),

N-(benzensolfonil)-2-benzilossi-6-*terz*-butil-piridin-3-carbossammide (Composto 130),

6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenossi)-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 89),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 204),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 11),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(1-feniletossi)piridin-3-carbossammide (Composto 219),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbossammide (Composto 285),
N-[(5-ammino-3-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 163),
N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2-metilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 296),
N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-ciano-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 111),
N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 251),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetilciclopentossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 503),
N-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(3-metossifenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 101),
6-*terz*-butil-*N*-[(6-osso-1*H*-piridin-2-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 305),
N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2-ciano-4,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 221),
N-(3-amminofenil)solfonil-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(trifluorometil)piridin-3-carbossammide (Composto 243),
N-(3-amminofenil)solfonil-6-(trifluorometil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 96),
6-*terz*-butil-*N*-[4-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 107),
N-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-2-(2-piridilmetossi)piridin-3-carbossammide (Composto 154),
6-*terz*-butil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-4-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 113),
6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenossi)-*N*-[(2-idrossi-3-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide,
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(trifluorometil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 175),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(trifluorometil)piridin-3-carbossammide (Composto 246),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciclopropil-4-(trifluorometil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 54),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-fenossi-piridin-3-carbossammide (Composto 272),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 13),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metilciclopentossi)piridin-3-carbossammide (Composto 452),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-fenossi-piridin-3-carbossammide (Composto 376),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[1-(3-fluorofenil)etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 562),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3-etilossetan-3-il)metossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 618),

N-[[6-(3-amminopropilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 982),

N-[[6-(ciclopropilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 594),

6-metil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 646),

N-[[6-(2-amminoetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 792),

6-metil-*N*-[(6-morfolino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 883),

6-metil-*N*-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1018),

N-[[6-(dimetilammino)-2-piridil]solfonil]-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1250),

2-(2,4-dimetilfenossi)-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1347),

2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1246),

6-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-6-metil-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1153),

8,8-dimetil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 715),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(ossetan-2-ilmetossi)piridin-3-carbossammide (Composto 640),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(cicloesossi)piridin-3-carbossammide (Composto 649),

2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 671),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-fenossi-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 679),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-tetraidropiran-3-ilossipiridin-3-carbossammide (Composto 706),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilfenossi)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 738),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metilfenossi)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 758),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2-ciano-4,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 767),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,2-difluorociclopropil)metossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 769),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[1-(o-tolil)etossi]piridin-3-carbossammide

(Composto 782),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3-metilossetan-3-il)metossi]piridin-3-carbossammide (Composto 824),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4-difluorofenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 829),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[1-(4-fluorofenil)etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 867),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(ossetan-3-ilossi)piridin-3-carbossammide (Composto 872),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-feniletossi)piridin-3-carbossammide (Composto 874),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,2-dimetilciclopropil)metossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 894),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(tetraidropiran-4-ilmetossi)piridin-3-carbossammide (Composto 933),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-difluorocicloesossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 961),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-metil-2-fenil-etossi)piridin-3-carbossammide (Composto 967),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilcicloesossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 978),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2-isopropilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1031),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(1-fenilpropossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1045),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-fenossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1046),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3-fluoroossetan-3-il)metossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1053),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-fenilpropossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1068),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(1-metilindol-7-il)ossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1071),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[[(1R,5S)-3-biciclo[3.1.0]esanil]ossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1077),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-ciano-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1089),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-fluoro-2-metil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1104),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilcicloesossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1108),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(ciclobutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1154),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(1-ciclopropiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1165),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(1R,2R,4S)-norbornan-2-il]ossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1216),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-norbornan-2-ilossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1227),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclopropilmetossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1229),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(1-ciclobutiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1238),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,6-dimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1243),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(cicloeptossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide

(Composto 1263),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(1-metil-2-fenil-etossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1314),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2-metilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1318),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-tetraidropiran-4-ilossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1324),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-norbornan-2-ilossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1349),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-7,7-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,8-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 665),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetilciclopentossi)-6-(3-fluoro-3-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 416),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-tetroidrofuran-3-ilossipiridin-3-carbossammide (Composto 433),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metilcicloesossi)piridin-3-carbossammide (Composto 438),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 985),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1461),

acido 3-[[6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonil]solfamoil]benzoico (Composto 205),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 231),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-fenetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 268),

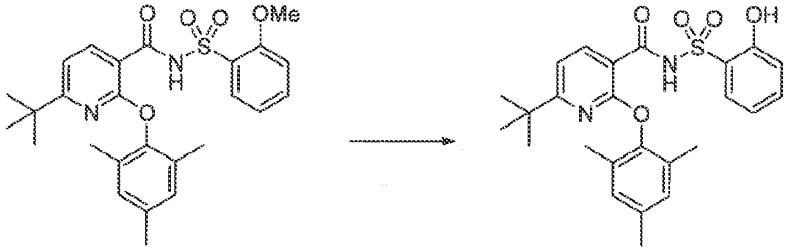
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-benzil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1),

N-(benzensolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)chinolin-3-carbossammide (Composto 215),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)chinolin-3-carbossammide (Composto 70),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)chinolin-3-carbossammide (Composto 91), *N*-(3-amminofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)chinolin-3-carbossammide (Composto 260), *N*-(4-piridilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)chinolin-3-carbossammide (Composto 240), 6-*terz*-butil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 214), 6-*terz*-butil-*N*-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 262), e *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 15).

PREPARAZIONE 7: 6-*terz*-butil-*N*-(2-idrossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 131)



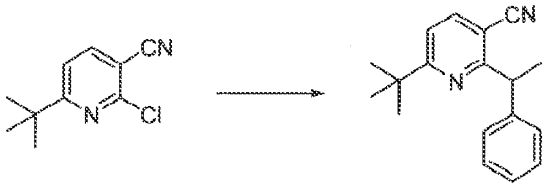
6-*terz*-Butil-*N*-(2-metossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 115) (99 mg, 0,21 mmoli) è stata ripresa in CH_2Cl_2 (10 mL). La miscela è stata raffreddata a -78 °C prima che BBr_3 (1,0 mL, 1M, 1,0 mmoli) è stato aggiunto lentamente. La miscela lasciata riscaldare a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con $NaHCO_3$ saturo (10 mL) ed è stata estratta con etil acetato (2 x 5 mL). Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (20-80% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare 6-*terz*-butil-*N*-(2-idrossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 131) (63 mg, 66%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,04 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 468,2, osservato 469,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,16 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

6-*terz*-butil-*N*-(3-idrossifenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 47) e 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(3-idrossifenil)solfonil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 395).

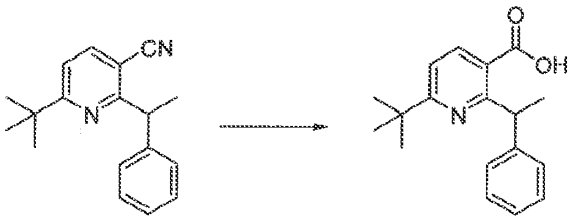
PREPARAZIONE 8: acido 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridina-3-carbossilico

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbonitrile



Una miscela di bromo(1-feniletil)zinco (4,1 mL di 0,5 M, 2,1 mmoli) e dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (38 mg, 0,051 mmoli) è stata agitata a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di azoto per 20 min, 6-*terz*-Butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (100 mg, 0,51 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 150 °C per 10 min in un reattore a microonde. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbonitrile (120 mg, 80,%). ESI-MS *m*/*z* calc. 264,2, osservato 265,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,28 min (corsa di 3 min).

Passaggio 2: acido 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbossilico



Una miscela di 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbonitrile (120 mg, 0,45 mmoli), KOH (1,1 mL di 4,0 M, 4,4 mmoli) e EtOH (1,2 mL) è stata riscaldata a 90 °C durante la notte. La miscela è stata concentrata e HCl conc. è stato aggiunto al residuo. I solidi sono stati raccolti e lavati con acqua. I solidi sono stati posti in una stufa da vuoto a 60 °C durante la notte per dare una miscela ~ 1:1 di acido 6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbossilico [ESI-MS *m*/*z* calc. 283,2, osservato 284,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,78 min (corsa di 1 min)] e

6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbossammide [ESI-MS *m*/*z* calc. 282,2, osservato 283,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,69 min (corsa di 1 min)].

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

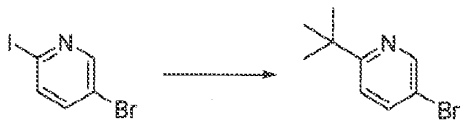
acido 6-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-3-carbossilico,

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(1-feniletil)piridin-3-carbossammide (Composto 271), e

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-3-carbossammide (Composto 346).

PREPARAZIONE 9: acido 6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbossilico

Passaggio 1: 5-bromo-2-*terz*-butilpiridina



terz-Butilmagnesio cloruro (60 mL di una soluzione 1,0 N in THF, 60 mmoli) è stato lentamente aggiunto a una sospensione verdastra di CuCN (2,7 g, 30 mmoli) in THF (60 mL) raffreddata a -78 °C e la risultante miscela grigia è stata agitata a -78 °C per 1 h. Una soluzione di 5-bromo-2-iodopiridina (4,3 g, 15 mmoli) in THF (10 mL) è stata poi aggiunta. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 1 h poi a 0 °C per 3 h prima di essere lasciata riscaldare gradualmente a temperatura ambiente durante la notte. Ammonio idrossido (80 mL di 20%) è stato aggiunto e la risultante miscela è stato filtrata e lavata con etil acetato (100 mL). Il filtrato è stato lavato con salamoia (40 mL), seccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-10% etil acetato/ eptani) per dare 5-bromo-2-*terz*-butilpiridina (2,2 g, 68%; contiene 20% eptani) come un olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), $[M+H]+$ = 214,0.

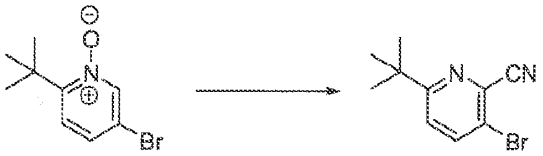
Passaggio 2: 5-bromo-2-*terz*-butilpiridin-*N*-ossido



Acido 3-clorobenzoperossoico (4,40 g di grado 77%, 17,9 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 5-bromo-

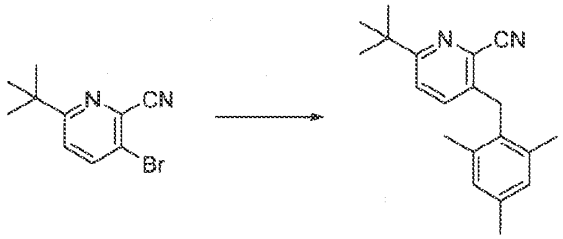
2-*terz*-butilpiridina (3,70 g, 13,8 mmoli) in diclorometano (45 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte, $Ca(OH)_2$ (4,1 g, 44 mmoli) è stato aggiunto e la risultante miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente per 30 min prima di essere filtrata attraverso un panello di Celite. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-50% etil acetato/eptani) per dare 5-bromo-2-*terz*-butilpiridin-*N*-ossido (2,7 g, 85%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), $[M+H]^+$ = 230,0.

Passaggio 3: 6-*terz*-butilpiridin-2-carbonitrile



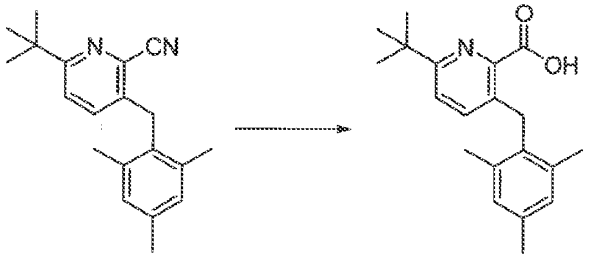
Trimetilsilanocarbonitrile (8,8 mL, 70 mmoli) e Et_3N (7,4 mL, 53 mmoli) sono stati aggiunti ad una soluzione di 5-bromo-2-*terz*-butilpiridin-*N*-ossido (2,7 g, 12 mmoli) in acetonitrile (20 mL) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi riscaldata a 100 °C durante la notte. Altro trimetilsilanocarbonitrile (2,4 mL, 19 mmoli) e Et_3N (2,1 mL, 15 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso nuovamente durante la notte, La maggior parte dell'acetonitrile è stata rimossa a pressione ridotta e il residuo è stato sciolto in etil acetato (100 mL). Lo strato organico è stato lavato con una soluzione acquosa satura di $NaHCO_3$ (20 mL), salamoia (20 mL), seccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-15% etil acetato/eptani) per dare 3-bromo-6-*terz*-butilpiridin-2-carbonitrile (2,6 g, 93%) come un olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 9H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), $[M+H]^+$ = 238,9.

Passaggio 4: 6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbonitrile



Tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (530 mg, 0,46 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 3-bromo-6-*terz*-butilpiridin-2-carbonitrile (1,1 g, 4,6 mmoli) in THF (12 mL) in una provetta sigillata. La miscela è stata evacuata e nuovamente riempita con azoto tre volte, poi una soluzione madre di (2,4,6-trimetilfenil)metilzinco bromuro (9,2 mL di una soluzione 1,0 M in THF, 9,2 mmoli) è stata aggiunta a temperatura ambiente. La soluzione arancione è stata agitata a 60 °C durante la notte. La miscela di reazione è stata spenta con 5% acido citrico (20 mL) e la risultante miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 40 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 15 mL), salamoia (15 mL), seccati su MgSO4, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (5-30% etil acetato/eptani) per dare 6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbonitrile (1,2 g, 89%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (s, 9H), 2,17 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), $[M+H]^+$ = 293,2.

Passaggio 5: acido 6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbossilico



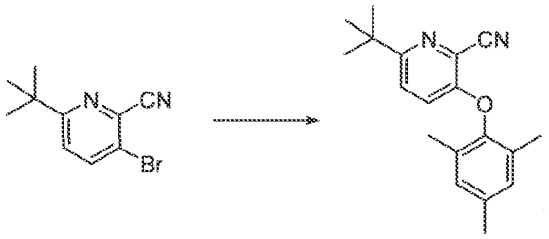
6-*terz*-Butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbonitrile (900, mg, 3,08 mmoli) è stato sciolto in acido acetico (8 mL), HCl concentrato (8 mL) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a 120 °C per 3 d. Altro acido acetico (2 mL) e HCl concentrato (2 mL) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata a 120 °C per altre 24 h. La maggior parte dell'acido acetico è stata rimossa a pressione ridotta e la risultante miscela eterogenea è stata basificata con 25% NaOH acquoso ad un pH di circa 8-10. Una soluzione acquosa di acido citrico al 5% (20 mL) è stata poi aggiunta e lo strato acquoso è stato estratto con metil terz-butil etere (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 20 mL), salamoia (20 mL), seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-50% etil acetato/eptani) per dare acido 6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbossilico

(660 mg, 68,8%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 9H), 2,12 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 12,25 (s largo, 1H), $[M+H]^+$ = 312,2.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente: *N*-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbossammide (Composto 22), e *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]piridin-2-carbossammide (Composto 313).

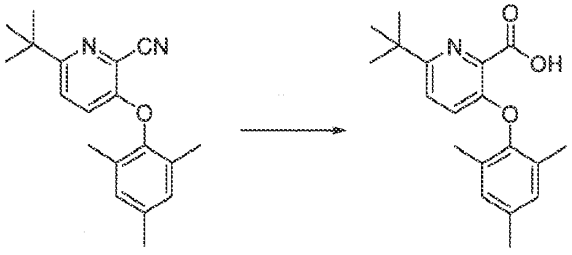
PREPARAZIONE 10: acido 6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossilico

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbonitrile



Una miscela di 3-bromo-6-*terz*-butilpiridin-2-carbonitrile (1,0 g, 4,2 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (0,57 g, 4,2 mmoli) e Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,3 mmoli) in DMSO (8 mL) è stata riscaldata a 100 °C durante la notte. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, etil acetato (70 mL) è stato aggiunto e lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x 20 mL), salamoia (20 mL), seccato su MgSO4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, (0-30% etil acetato/eptani per dare 6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbonitrile (1,0 g, 81%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), $[M+H]^+$ = 295,1.

Passaggio 2: acido 6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossilico



6-*terz*-Butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbonitrile (700 mg, 2,38 mmoli) è stato sciolto in acido acetico

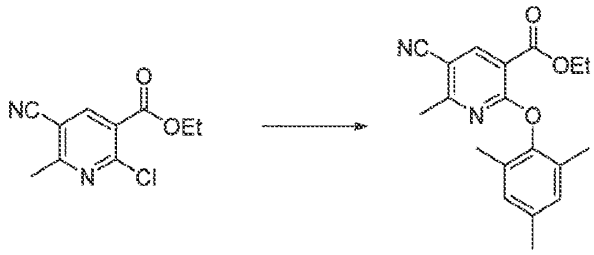
(9 mL), HCl concentrato (9 mL) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 120 °C per 2 d. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata concentrata ad essiccazione a pressione ridotta. Il residuo è stato sospeso in acqua (20 mL) e 2N NaOH (3 mL) è stato aggiunto per fornire una soluzione acquosa limpida. Lo strato acquoso è stato lavato con metil terz-butil etere (2 x 10 mL), acidificato per aggiunta di acido citrico al 5% (20 mL) e la risultante miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 20 mL), salamoia (20 mL), seccati su MgSO4, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato con eptani (10 mL) a 0 °C per dare acido 6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossilico (574 mg, 77%) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,89 - 6,92 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 11,68 (s largo, 1H), $[M+H]^+$ = 314,2.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossammide (Composto 106) e *N*-(benzensolfonil)-6-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossammide (Composto 350).

PREPARAZIONE 11: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 124)

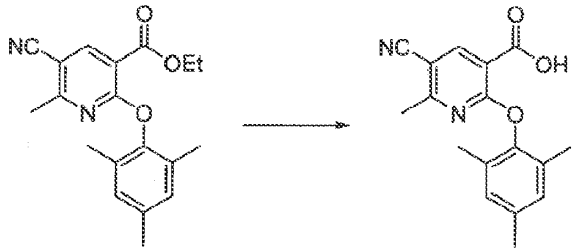
Passaggio 1: etil 5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



Etil 2-cloro-5-ciano-6-metil-piridin-3-carbossilato (518 mg, 2,31 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (377 mg, 2,77 mmoli), e cesio carbonato (1,50 g, 4,61 mmoli) sono stati combinati in *N,N*-dimetilformammide (5 mL) e riscaldati a 90 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata raffreddata e ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati per dare etil 5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato. ESI-MS m/z calc. 324,2, osservato 325,2 $(M+1)^+$; Tempo di

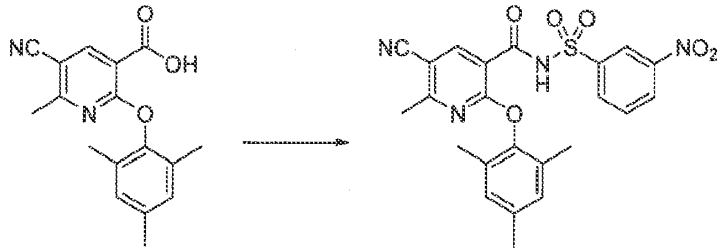
ritenzione: 0,77 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: acido 5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico



Etil 5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato grezzo è stato sciolto in metanolo (12 mL) prima che NaOH (12 mL di 1,0 M, 12 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata riscaldata a 70 °C per 3 h. La miscela è stata raffreddata e resa acida mediante l'aggiunta di 1 N HCl. Il risultante precipitato è stato raccolto per filtrazione. Il solido è stato inoltre seccato per dare acido 5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (500 mg, 73% per 2 passaggi). ESI-MS *m/z* calc. 296,1, osservato 297,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,63 min (corsa di 1 min).

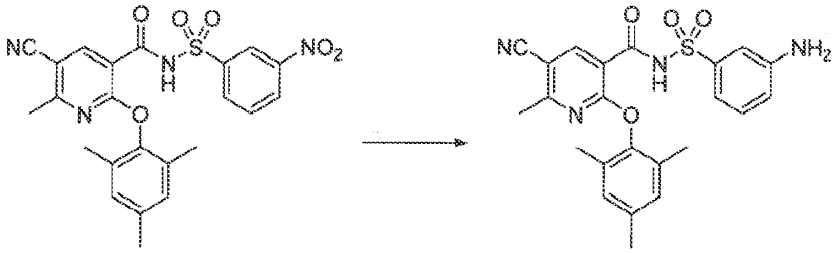
Passaggio 3: 5-ciano-6-metil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Acido 5-Ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (65 mg, 0,22 mmoli), [(3-nitrofenil)solfonilammino]sodio (98 mg, 0,44 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (170 mg, 0,44 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) sono stati combinati e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (1 mL) ed è stata estratta con etil acetato (2 x 5 mL). Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (20-80% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare 5-ciano-6-metil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide. ESI-MS *m/z* calc. 480,1, osservato 481,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione:

0,73 min (corsa di 1 min).

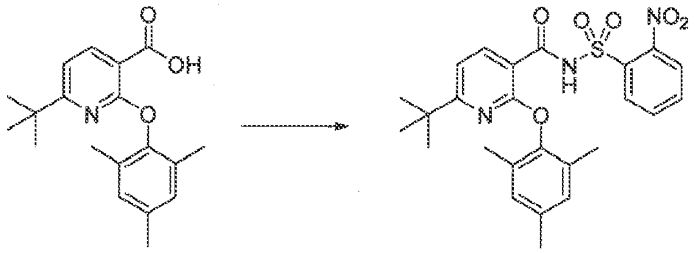
Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 124)



5-Ciano-6-metil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (da passaggio 3) è stato sciolto in metanolo (10 mL) prima che 10% Pd/C (12 mg, 0,011 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata sotto un palloncino di idrogeno a temperatura ambiente per 2 h. La miscela è stata filtrata e concentrata. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (25-75% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-ciano-6-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 124) (15 mg, 15% per 2 passaggi). ESI-MS *m/z* calc. 450,1, osservato 451,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,68 min (corsa di 3 min).

PREPARAZIONE 12: *N*-(2-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 322)

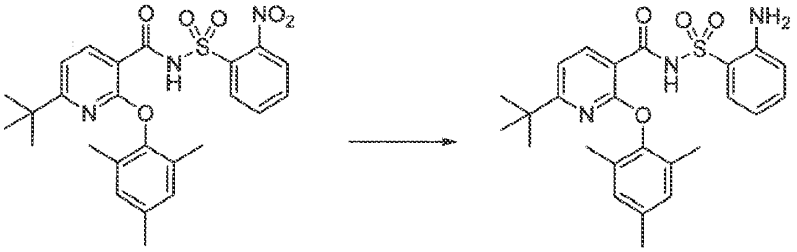
Passaggio 1: 6-*terz*-butil-*N*-(2-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Acido 6-*terz*-Butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (50, mg, 0,16 mmoli), 2-nitrobenzensolfonammide (32 mg, 0,16 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (91 mg, 0,24 mmoli), etildiisopropilammina (56 µL, 0,32 mmoli) e NMP (1 mL) sono stati combinati. La miscela è stata riscaldata a 75 °C per 16 h prima di

essere raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (1 mL) ed estratta con etil acetato (2 x 5 mL). Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (30-90% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare 6-*terz*-butil-*N*-(2-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide. ESI-MS m/z calc. 497,2, osservato 498,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,89 min (corsa di 1 min).

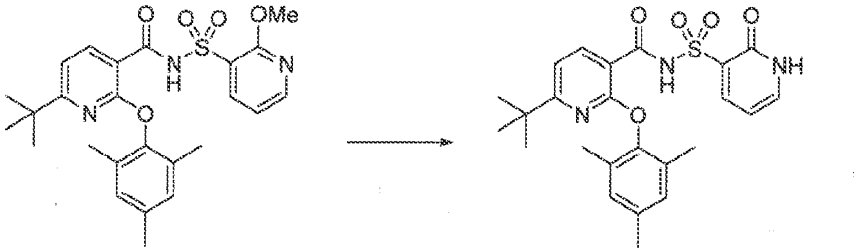
Passaggio 2: *N*-(2-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 322)



6-*terz*-Butil-*N*-(2-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (23 mg, 0,046 mmoli) è stato sciolto in EtOH (5 mL) prima che 10% Pd/C (2 mg, 0,02 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata sotto un palloncino di idrogeno a temperatura ambiente per 2h. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (20-80% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare *N*-(2-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 322) (4,8 mg, 33%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,33 (s, 2H), 1,13 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 467,2, osservato 468,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,25 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,6-dimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 286), *N*-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-cicloesil-piridin-3-carbossammide (Composto 537), *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 294) e *N*-(3-ammino-1-metil-pirazol-4-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 41).

PREPARAZIONE 13: 6-*terz*-butil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 51)



6-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 191) (45 mg, 0,093 mmoli) è stata sciolta in diossano (1 mL) prima che aq HCl (0,5 mL di 4,0 M, 2,0 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 90 °C per 1 h prima di essere raffreddata e concentrata. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (20-80% acetonitrile/acqua con 5 µM HCl) per dare 6-*terz*-butil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 51) (19 mg, 20,%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3,2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 469,2, osservato 470,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,95 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

6-*terz*-butil-2-(2,4-dimetilfenossi)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 55),

7,7-dimetil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,8-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1199),

2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 634),

8,8-dimetil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 899),

6-(1-metilciclopropil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1226),

6-*terz*-butil-*N*-[(4-metil-2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1311),

6-(4-etossi-3-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 901),

6-(4-metilcicloesil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 743),

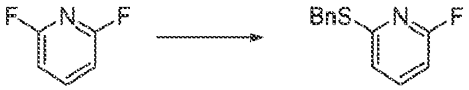
6-(4,4-dimetilcicloesil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1091),

6-(4,4-difluorocicloesil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1329), e

6-cicloesil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1357).

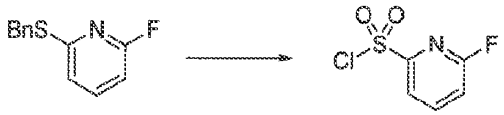
PREPARAZIONE 14: 6-Fluoropiridin-2-solfonammide

Passaggio 1: 2-(Benziltio)-6-fluoropiridina



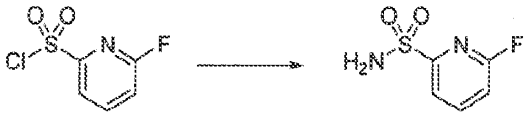
Ad una soluzione di BnSH (18,1 g, 146 mmoli) in THF (1,12L) è stato aggiunto 60% NaH (6,60 g, 165 mmoli) in porzioni in 10 minuti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti dopo di che una soluzione di 2,6-difluoropiridina (13,7 mL, 150, mmoli) in THF (100 mL) è stata aggiunta a gocce in 10 minuti. La risultante soluzione limpida è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata spenta con H_2O (250 mL) e la risultante miscela è stata estratta con Et_2O (800 mL). Lo strato organico è stato lavato con H_2O (400 mL) e salamoia (250 mL), seccato su Na_2SO_4 e concentrato ad essiccazione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (100% esani seguito da un gradiente di 1-10% etil acetato in esani) per dare 2-(benziltio)-6-fluoropiridina (32,0 g, 100%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,56 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H).

Passaggio 2: 6-Fluoropiridin-2-solfonil cloruro



2-(Benziltio)-6-fluoropiridina (32,0 g, 146 mmoli) è stata sciolta in $CHCl_3$ (500 mL) e H_2O (400 mL) è stata aggiunta. Cloro è stato fatto gorgogliare lentamente attraverso la miscela di reazione per 2 h. (Nota: è stata usata una trappola al 30% aq. NaOH (1-1,5L), seguita da una trappola di sat. aq. $Na_2S_2O_3$ (1-1,5 L) per neutralizzare l'eccesso di Cl_2). La miscela di reazione diventava calda durante l'aggiunta e si formava una sospensione gialla. La reazione è stata cautamente spenta (esotermica e formazione di schiuma) con una soluzione di $Na_2S_2O_5$ (200 g) in H_2O (450 mL). Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto una volta con $CHCl_3$ (200 mL). Gli strati organici sono stati combinati e lavati con H_2O (300 mL), seccati su Na_2SO_4 e concentrati ad essiccazione per dare 6-fluoropiridin-2-solfonil cloruro impuro come un olio brunastro. Questo materiale è stato usato come tale nel seguente passaggio.

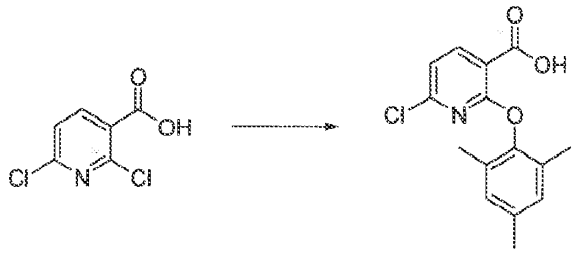
Passaggio 3: 6-Fluoropiridin-2-solfonammide



6-Fluoropiridin-2-solfonil cloruro grezzo (da passaggio 2) è stato sciolto in CH_2Cl_2 (1 L) e la soluzione è stata raffreddata a -78°C. Ammoniaca è stata fatta gorgogliare attraverso la soluzione per 25 min. La miscela è stata agitata per 1 h a temperatura ambiente e il prodotto precipitato è stato rimosso per filtrazione e lavato con CH_2Cl_2 (2x). Il filtrato e i lavaggi sono stati combinati e concentrati a circa 50 mL e filtrati; il solido è stato lavato con CH_2Cl_2/esani (50/50 mL) e seccato per dare 6-fluoropiridin-2-solfonammide (12,0 g, 46% di resa, purezza ~ 90%) come un solido grigio. ^{1}H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 8,27 (q, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*=7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,48 (dd, *J*=8,0, 2,4 Hz, 1H).

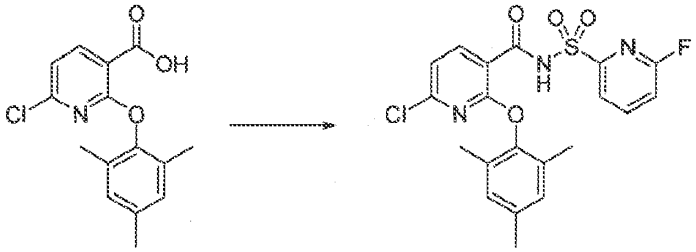
PREPARAZIONE 15: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1255)

Passaggio 1: acido 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico



Ad una soluzione di 2,4,6-trimetilfenolo (13,6 g, 100 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (300 mL) a 0-5 °C, è stato cautamente aggiunto NaH solido (60% in olio minerale, 8,80 g, 220 mmoli). Dopo che la risultante sospensione è stata agitata alla stessa temperatura per 15 min, acido 2,6-dicloronicotinico solido (19,2 g, 100 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 20 min e poi a 80 °C durante la notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente prima di essere versata in una soluzione fredda di NaHSO4 (24,0 g in 200 mL acqua). La risultante sospensione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il precipitato è stato raccolto per filtrazione, lavato con acqua, seguito da Et_2O/esani (200/500 mL), e seccato a 40 °C sotto vuoto per dare acido 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico come un solido brunastro (19,2 g, 66%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 6H). ESI-MS *m*/*z* calc. 291,1, osservato 292,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,34 min (corsa di 3 min).

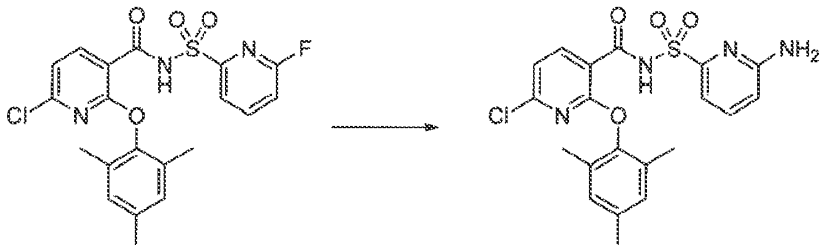
Passaggio 2: 6-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Acido 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (23,7 g, 81,4 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (35,0 g, 92,1 mmoli), 6-fluoropiridin-2-solfonammide (16,5 g, 93,8 mmoli) e etildiisopropilammina (36 mL) in *N*,*N*-dimetilformammide (400 mL) a 5 °C. La risultante miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte prima di essere spenta con 1 N HCl (150 mL). La miscela è stata diluita

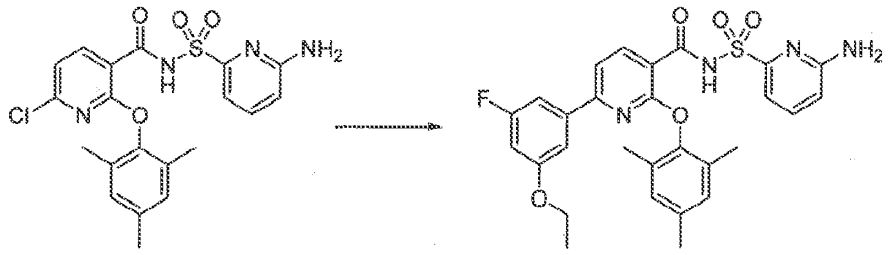
con acqua (450 mL) e i solidi risultanti sono stati raccolti per filtrazione e lavati con acqua (500 mL), metanolo (200 mL) e Et_2O (400 mL). Il solido è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-4% metanolo/CH_2Cl_2) per dare 6-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide come un solido bianco (22,2 g, 60%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,36 (dd, *J*=15,7, 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 6H).

Passaggio 3: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



6-Cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (12,0 g, 26,7 mmoli) è stata mescolata con NH_4OH (28-30%, 250 mL) e DMSO (200 mL) in un recipiente a pressione da 1L a 0 °C. Il contenitore è stato sigillato e riscaldato a 92 °C (bagno d'olio) per 2 d, e a 85 °C per altri 2 giorni. I solventi (acqua e DMSO) sono stati rimossi e il residuo è stato sospeso in un solvente misto di CH_2Cl_2/etil acetato/metanolo (25/25/25 mL). La sospensione è stata sonicata a temperatura ambiente per 15 min ed è stata filtrata. I solidi sono stati lavati con CH_2Cl_2/etil acetato/metanolo (10/10/10 mL) e seccati per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide come un solido bianco (6,8g, 57%), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,10 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (s largo, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (s, 6H).

Passaggio 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1255)



Una fiala contenente una miscela di *N*-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-2-(mesitilossi)-nicotinammide (30, mg, 0,067 mmoli), acido 3-etossi-5-fluoro-benzeneboronico (25 mg, 0,13 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 mg), K_3PO_4 (2,0 M, 0,13 mL) e *N*,*N*-dimetilformammide (0,6 mL) è stata irrorata con azoto e sigillata. La miscela è stata poi riscaldata a 80 °C durante la notte prima di essere raffreddata e diluita con DMSO (0,3 mL). La miscela è stata sottoposta a HPLC preparativa (30-90% acetonitrile/acqua con 5 µM HCl) per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1255) (20 mg, 54%). ESI-MS *m*/*z* calc. 550,2, osservato 551,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,15 min (corsa di 5 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-*terz*-butilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 364),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciclopropil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1050),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-dimetilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 399),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 639),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)benzammide (Composto 1549),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6-vinil-piridin-3-carbossammide (Composto 430),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-idrossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 505),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metil-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 513),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 514),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilindazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 451),

N-[[6-(amminometil)-2-piridil]solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 871),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 457),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 463),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-3-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-2-carbossammide (Composto 1456),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-propilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 469),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4,4-dimetilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 538),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4,4-difluorocicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 783),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-etil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 963),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1232),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciclopentil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1280),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-metossipropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 791),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-pentil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 862),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossietil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 929),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cicloesil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1131),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(1-piperidil)pirimidin-5-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 475),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-metossi-4-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 375),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 387),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,4-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 439),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-3-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 450),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(morfolinometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 465),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-3-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 477),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 396),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 436),

6-(2-fluoro-4-metossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 374),

6-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 391),

6-(4-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 405),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(1-isobutilpirazol-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 381),

6-(4-isopropossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 494),

6-(1,3-benzodiossol-4-il)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 525),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 93),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-metilindol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 386),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(cianometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 388),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-metossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 413),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossipirimidin-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 449),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 531),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 543),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-etossi-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 599),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetossi-4-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 629),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(cianometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 638),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-3-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 661),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(m-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 672),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-6-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 673),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 682),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(1-piperidilmetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 686),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(2,2,2-trifluoroetossi)-3-piridil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 697),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 700),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 725),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-fluoro-5-(idrossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 727),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-4-il-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 748),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-idrossi-3-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 768),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dimetilammino)-3-piridil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 787),

6-[3-(amminometil)fenil]-N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 801),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,5-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 803),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(morfolinometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 810),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 828),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-2-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 830),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1272),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 730),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1290),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 602),

6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1044),

2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 610),

2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 892),

2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1213),

2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(4-etossifenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 813),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 535),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 866),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(4-etossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 641),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isopropossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1150),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1015),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1118),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1016),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 709), (Composto 709)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 900),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 548),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)piridin-3-carbossammide

(Composto 533),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-cloro-2-metossi-4-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1284),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1034),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1133),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1138),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metossi-4-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1277),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 860),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropilpirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1317),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-idrossi-4-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 793),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-propossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 996),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-3-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1268),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfoni]-6-(2-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1221),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2*H*-piran-6-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 937),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1000),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(ciclopenten-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1330),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 897), (Composto 897)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 875),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1211),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-cloro-2-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 993),

6-(1-isobutilpirazol-4-il)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 577),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1278),

N-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-6-(2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1353),

6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 585),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1163),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1173),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1295),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 570),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 622),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,6-diidro-2*H*-piran-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 976),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1325),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 950),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 812),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-cloro-6-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1332),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 754),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 909),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 582),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(dimetilamminometil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 962),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-ciano-2-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1111),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-6-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-

carbossammide (Composto 612),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossipirimidin-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1130),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 705),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-2-metil-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1212),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 718),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 974),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,3-benzodiossol-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1207),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-benzilossi-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1113),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1409),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 808),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-metossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1115),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-etilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1312),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 584),

6-fenil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 784),
6-(4-metossifenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1033),
N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 939),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1H-indazol-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 856),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-cianofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 886),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-3-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 919),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-6-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 920),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-ciano-3-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 923),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 938),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-4-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 956),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1H-indol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 977),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,5-difluoro-4-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 984),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(p-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1035),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidrobenzofuran-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1084),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-metilindol-6-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1056),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilpirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1057),

N-(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(o-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1120),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(ciclopropilammino)pirimidin-5-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1126),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(dimetilammino)pirimidin-5-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1139),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1140),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1146),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(1-idrossi-1-metil-etil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1147),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1177),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1178),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1185),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-idrossi-2-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1204),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,5-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1225),

6-[4-(amminometil)fenil]-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1228),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1244),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-idrossi-4-metossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1251),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1255),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1275),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-metilindazol-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1276),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilindazol-6-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1299),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-5-metil-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1320),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1326),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isopentilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1336),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1337),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-idrossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1344),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(idrossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 786),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-idrossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 908),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(idrossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1183),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 485),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetossipirimidin-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 499),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 203),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 17),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 61),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 97),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 250),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-furil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 284),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 132),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cianofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 216),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2*H*-1,5-benzodiossepin-7-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 14),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(metossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 66),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-fenil-piridin-3-carbossammide (Composto 340),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(metossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 69),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropilpirimidin-5-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 64),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metil-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 513),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(idrossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 786),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-idrossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 908),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(idrossimetil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1183),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-etossi-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 599),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-(metilcarbamoil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilindazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 451),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 828),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,5-dimetossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 1225),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isopentilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1336),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-propilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 469),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-idrossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 505),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1177),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-difluorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 725),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(2-cianoetilcarbamoil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 543),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-metil-2-tetraidropiran-4-il-etossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1361),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(1,1-dimetil-2-fenil-etossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1365),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(1-ciclopentiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1374),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(cicloesilmetossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1395),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilciclobutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 406),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclobutiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1418),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-fenetilossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1426),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[1-(3-piridil)etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1434),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopentiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1440),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclopropossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1446),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclopentilmetossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1450),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclopentossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1451),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-difluorociclobutossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1458),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]ossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1464),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-cicloesiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1465),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(cicloesossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1477),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(1-benzilciclobutossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1479),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)piridin-3-

carbossammide (Composto 1499),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropilciclobutossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1530),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzilossiciclobutossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1559),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(tetraidropiran-2-ilmetossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1570),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4-dimetil-3-piridil)ossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1574),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro)-5-isobutossi-fenil)-2-(2-tetraidropiran-4-iletossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1579),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclobutossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1580),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]ossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1592),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-tetraidrofuran-2-iletossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1604),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(4-piridil)etossi]piridin-3-carbossammide (composto 1605),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metossicicloesossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1622),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(2-piridil)etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1625),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilciclopentossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1629),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(2,2-dimetilciclopropil)propossi]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1639),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-metilciclobutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1644),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(3-piridil)etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1654),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(tetraidrofuran-2-ilmetossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1661),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(1-metilciclopropil)metossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1668),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-tetraidropiran-2-iletossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1680),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropiletossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1685),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 8),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 97),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-3-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 161),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 164),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 196),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 207),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 234),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 238),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 281),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 320),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(7-fluoro-1,3-benzodiossol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 345),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 351),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 172),

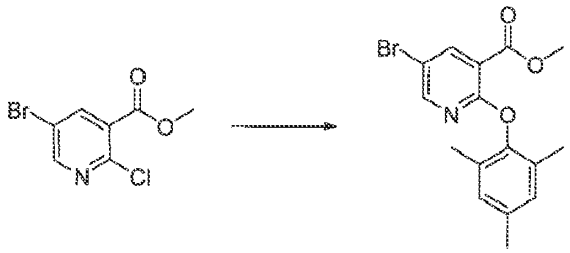
6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 300),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 318), e

6-(4-etossifenil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 190).

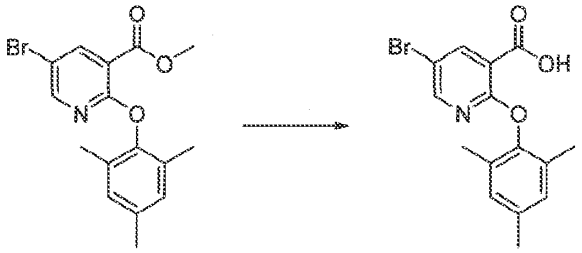
PREPARAZIONE 16: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1321)

Passaggio 1: metil 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



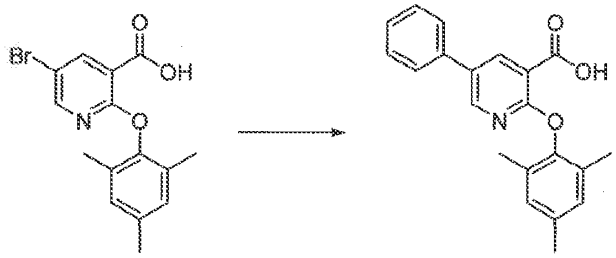
2,4,6-Trimetilfenolo (2,68 g, 19,7 mmoli) e 60% NaH (870 mg, 22 mmoli) sono stati combinati in una miscela anidra di *N*,*N*-dimetilformammide (24 mL) e THF (2,4 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti sotto un'atmosfera di azoto. Metil 5-bromo-2-cloro-piridin-3-carbossilato (4,93 g, 19,7 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con etil acetato. Lo strato di etil acetato è stato lavato tre volte con acqua e poi è stato concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-50% etil acetato/esani) per dare metil 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (5,50 g, 73%) come un solido giallo pallido. ESI-MS *m*/*z* calc. 349,0, osservato 350,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,09 min (corsa di 3 min).

Passaggio 2: metil 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



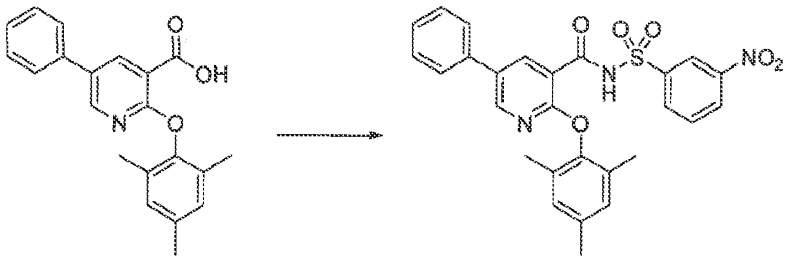
Metil 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (2,60 g, 6,76 mmoli) è stato combinato in una miscela di metanolo (12,95 mL) e acqua (17,27 mL) contenente sodio idrossido (810 mg, 20,3 mmoli). La risultante sospensione è stata riscaldata a 60 °C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata resa acida con 6 M acido cloridrico. Il risultante precipitato è stato filtrato, lavato con acqua e seccato in una stufa da vuoto a 60 °C durante la notte per dare acido 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (2,24 g, 98%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 335,0, osservato 338,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,75 min (corsa di 3 min).

Passaggio 3: metil 5-bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



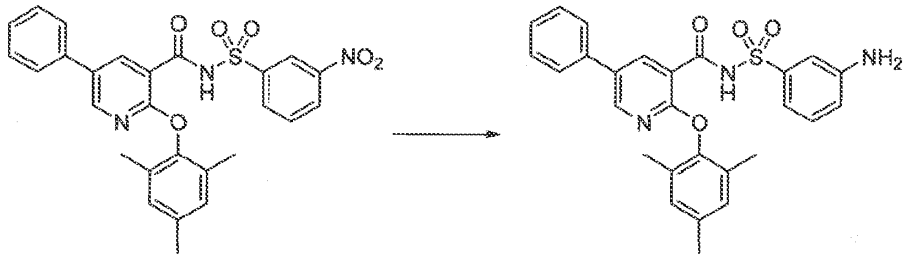
Acido 5-Bromo-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (89 mg, 0,26 mmoli), acido fenilboronico (39 mg, 0,32 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,026 mmoli), e K_2CO_3 (530 µL di 2,0 M, 1,1 mmoli) sono stati combinati in DME (2,5 mL). La miscela di reazione è stata fatta brevemente gorgogliare con azoto, tappata, e riscaldata a 80 °C per 2 h. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e gli strati sono stati separati. Lo strato organico è stato sottoposto a HPLC preparativa (1-99% acetonitrile/acqua con 5 µM HCl) per dare acido 5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (54 mg, 61%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 333,1, osservato 334,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,72 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: *N*-(3-nitropheail)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide



Acido 5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (54 mg, 0,16 mmoli), (3-nitrofenil)solfonilazanide sodio (73 mg, 0,32 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (62 mg, 0,16 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) sono stati combinati. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 72 h. La miscela grezza è stata sottoposta a HPLC preparativa (1-99% acetonitrile/acqua con 5 µM HCl) per dare *N*-(3-nitrofenil)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (51 mg, 61%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 517,1, osservato 518,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,04 min (corsa di 3 min).

Passaggio 5: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide



N-(3-nitrofenil)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (51 mg, 0,099 mmoli) è stata sospesa in acido acetico (2 mL) contenente zinco (10 mg, 0,15 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 65 °C per 30 min. La miscela di reazione calda è stata filtrata e poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (1-99% acetonitrile/acqua con 5 mM HCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1321) (18 mg, 38%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 487,2, osservato 488,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,74 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-propilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 429),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-isopropilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 865),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-*terz*-butilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 868),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-4-metossi-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 959),

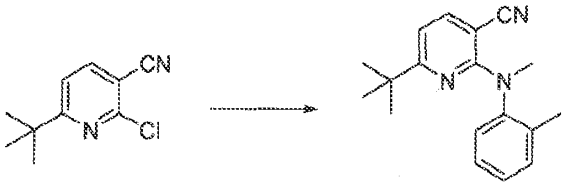
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(o-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 817), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-etilfenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 945).

PREPARAZIONE 17: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-

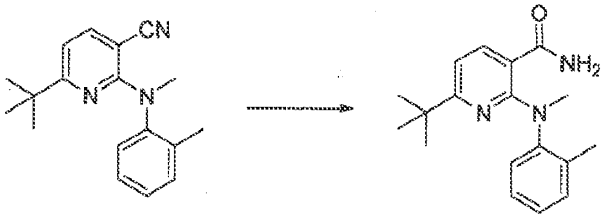
carbossammide (Composto 193)

Passaggio 1: 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-carbonitrile



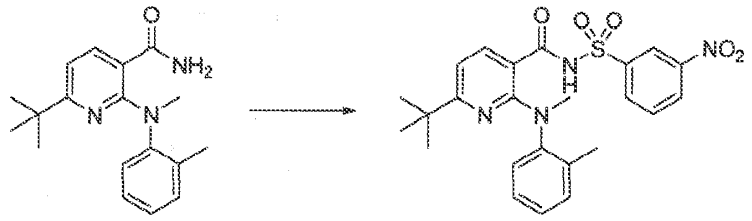
Una miscela di 6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbonitrile (100, mg, 0,514 mmoli), *N*,2-dimetilanilina (76 µL, 0,62 mmoli), KHMDS (1,2 mL di 0,5 M, 0,62 mmoli) e diossano (1,5 mL) è stata riscaldata a 100 °C per 20 min. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-25% etil acetato/esani) per dare 6-*terz*-butil-2-(N,2-dimetilanilino)piridin-3-carbonitrile (40 mg, 26%). ESI-MS *m*/*z* calc. 279,2, osservato 280,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,28 min (corsa di 3 min).

Passaggio 2: 6-*terz*-butil-2-(N,2-dimetilanilino)piridin-3-carbossammide



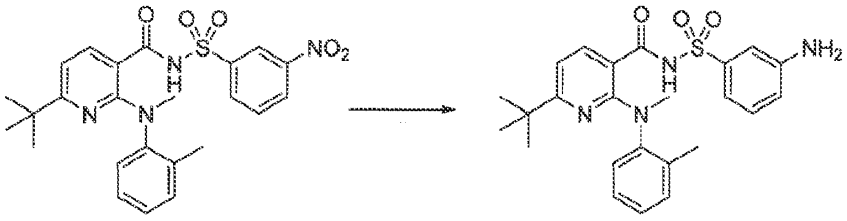
Una miscela di 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-carbonitrile (40 mg, 0,14 mmoli) e KOH (340 µL di 4,0 M, 1,4 mmoli) in EtOH (1,2 mL) è stata riscaldata a 90 °C durante la notte. La miscela è stata concentrata, acidificata con 2N HCl e i solidi sono stati raccolti per dare un solido biancastro. I solidi sono stati posti in una stufa da vuoto a 55 °C durante la notte per dare 6-*terz*-butil-2-(N,2-dimetilanilino)piridin-3-carbossammide (40 mg, 30%) come un solido biancastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 297,2, osservato 298,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,68 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-piridin-3-carbossammide



Sodio idruro (16 mg, 60%, 0,40 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-carbossammide (40, mg, 0,13 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL). La miscela è stata lasciata in agitazione per 15 min prima che 3-nitrobenzensolfonil cloruro (45 mg, 0,20 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata lasciata in agitazione per 1H prima di aggiungere due gocce di metanolo. La miscela è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-piridin-3-carbossammide. ESI-MS *m*/*z* calc. 482,2, osservato 483,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,82 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-carbossammide (Composto 193)



Zinco (9,0 mg, 0,13 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di 6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-piridin-3-carbossammide e acido acetico (1 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata lasciata in agitazione per 20 min prima di essere filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mMHCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(*N*,2-dimetilanilino)piridin-3-carbossammide (Composto 193) (1,2 mg, 2% per 2 passaggi). ESI-MS *m*/*z* calc. 452,2, osservato 453,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,90 minuti (corsa di 3 min).

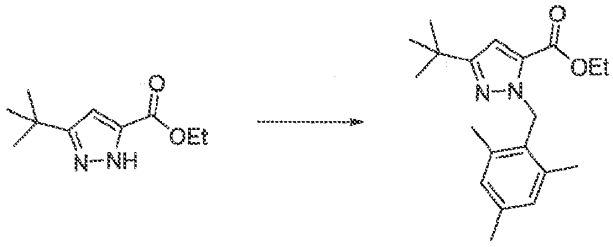
Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(*N*-metilanilino)piridin-3-carbossammide (Composto 85).

PREPARAZIONE 18: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-

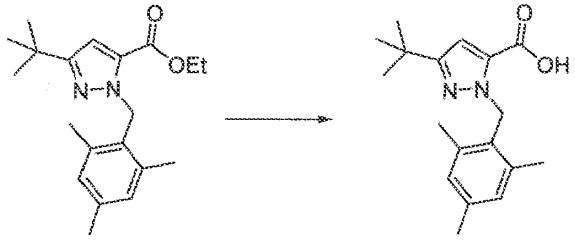
carbossammide (Composto 110)

Passaggio 1: etil 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato



Ad una miscela di etil 5-*terz*-butil-4*H*-pirazolo-3-carbossilato (500, mg, 2,55 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (5 mL) è stato aggiunto 2-(bromometil)-1,3,5-trimetil-benzene (543 mg, 2,55 mmoli) e K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 80 °C durante la notte. Altro 2-(bromometil)-1,3,5-trimetil-benzene (200 mg, 1,02 mmoli) e K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela è stata riscaldata a 80 °C per altre 18 h. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente prima di aggiungere acqua (20 mL). La miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-50% etil acetato/esani) per dare etil 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (642 mg, 77%). ESI-MS *m*/*z* calc. 328,2, osservato 329,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,99 min (corsa di 1 min).

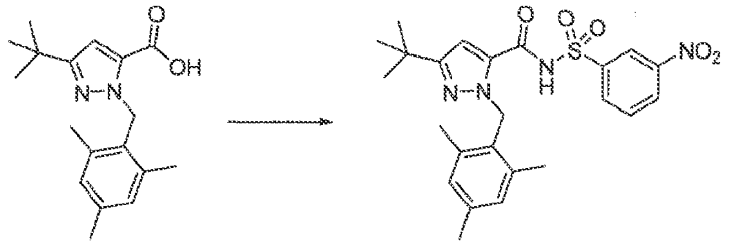
Passaggio 2: Acido 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico



Etil 5-*terz*-butil-2-((2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (5,00 g, 15,2 mmoli) e NaOH (4,87 g, 122 mmoli) sono stati combinati in a THF (20 mL) e acqua (20 mL). La miscela è stata riscaldata a 60 °C per 3 h. La miscela di reazione è stata resa acida mediante l'aggiunta di 6 M HCl ed è stata estratta con etil acetato. Gli strati organici sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati per dare acido 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)-metil]pirazolo-3-carbossilico (4,38 g, 96%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,23 (s, 1H),

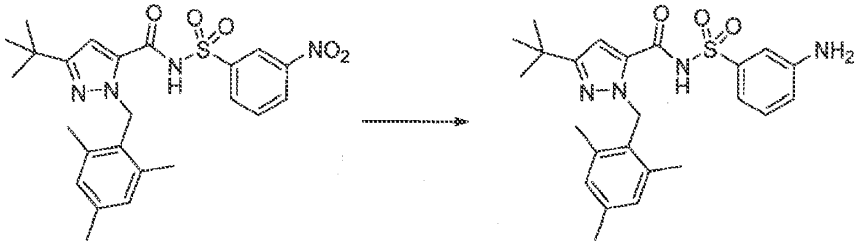
6,83 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 300,2, osservato 301,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,21 min (corsa di 3 min).

Passaggio 3: 5-*terz*-butil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide



Acido 5-*terz*-Butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (108 mg, 0,356 mmoli), 3-nitrobenzensolfonammide (109 mg, 0,539 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (137 mg, 0,356 mmoli), e trietilammina (100 µL, 0,719 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (2,3 mL) e riscaldati a 60 °C per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 5-*terz*-butil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)-metil]pirazolo-3-carbossammide (105 mg, 60,9%). ESI-MS *m*/*z* calc. 484,2, osservato 485,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,27 min (corsa di 3 min).

4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2A6-trimetilfenil)metil]-pirazolo-3-carbossammide



5-*terz*-Butil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-pirazolo-3-carbossammide (105 mg, 0,217 mmoli) è stata sciolta in metanolo (9 mL) con Pd/C (38 mg, 0,036 mmoli) sotto un palloncino di idrogeno e la miscela è stata agitata per 30 min. La miscela di reazione è stata filtrata, evaporata, e il residuo è stato purificato mediante LC/MS utilizzando un gradiente di 10-99% acetonitrile in 5 mM HCl acquoso per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 110) (72 mg, 44%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,26 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H),

7,01 (s, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,14 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 454,2, osservato 455,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,06 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

3-(*terz*-butil)-1-(1-mesitiletil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 201),

N-(3-amminofenil)solfonil-3-terz-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-4-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 35),

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-(dimetilammino)fenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 270),

N-((3-amminofenil)solfanil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6,triclorobenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 303),

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-((1-metil-1*H*-indol-4-il)solfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 210),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(4-(*terz*-butil)-2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 156),

3-(4-(difluorometil)fenil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 119),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-4-metossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1305),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 189),

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-(dimetilammino)-2-metilfenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 104),

N-((3-ammino-2-metilfenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 123),

3-(*terz*-butil)-*N*-((1-metil-1*H*-indol-7-il)solfonil)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)benzil)-1*H*-pirazolo-5-

carbossammide (Composto 276),

3-(*terz*-butil)-*N*-(m-tolilsolfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 80),

N-((3-ammino-4-fluorofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 150),

3-(*terz*-butil)-*N*-(chinolin-5-ilsolfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 352),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,3,5,6-tetrametilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 317),

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-(tiofen-2-ilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 77),

3-(*terz*-butil)-*N*-(fenilsolfonil)-1-(2,4,6-triclorobenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 145),

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-((2-metossi-3-metilfenil)solfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 59),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[2-(2,4,6-trimetilfenil)etil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 7),

3-(*terz*-butil)-*N*-(fenilsolfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 328),

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-(metilammino)fenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 249),

3-(*terz*-butil)-*N*-((1-(2-idrossietil)-1*H*-indol-4-il)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 188),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-4-metil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 20),

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-((2-fluorofenil)solfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 57),

3-(*terz*-butil)-*N*-((2-cianofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 266),

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-idrossifenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 84),

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 257),

N-((3-ammino-4-metilfenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide

(Composto 312),

1-(3-(1*H*-piirol-1-il)benzil)-3-(*terz*-butil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 108),

3-(*terz*-butil)-1-(5-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 3),

N-((3-acetilfenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 332),

N-((1*H*-indol-4-il)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)benzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 60),

3-(*terz*-butil)-*N*-((2,6-difluorofenil)solfonil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 170),

N-((4-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 81),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 239),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(1-(o-tolil)etil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 342),

N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-3-(*terz*-butil)-4-metil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 356),

N-((2-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(1-cicloesiletil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 287),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(1-fenilpropil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 165),

3-(*terz*-butil)-*N*-((4-idrossifenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 269),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(1-metilciclopropil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 158),

3-(*terz*-butil)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)benzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 98),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 185),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-isobutil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 167),

3-(*terz*-butil)-*N*-((2,3-diidrobenzofuran-7-il)solfonil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 211),

N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 173),

3-(*terz*-butil)-1-(2-metossifenetil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 157),

N-((1*H*-indazol-4-il)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 86),

N-(benzensolfonil)-5-*terz*-butil-2-[(1-metilindol-4-il)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 245),

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-metossipiridin-2-il)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 44),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 295),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-((1-metil-1*H*-indol-7-il)metil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-1-(2,6-dimetilbenzil)-*N*-(2-(metilammino)piridin-4-il)solfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-(2-metossifenil)solfonil-pirazolo-3-carbossammide (Composto 1551),

1-((1*H*-indol-7-il)metil)-*N*-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1106),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-((1-metilcicloesil)metil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-(4-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1653),

3-(*terz*-butil)-1-(4-(*terz*-butil)-2,6-dimetilbenzil)-*N*-(fenilsolfonil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-etilfenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-clorofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-(1-feniletil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 799),

N-((3-aminafenil)solfonil)-3-isopropil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-[3-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]solfonil-pirazolo-3-carbossammide

(Composto 1496),

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4-diclorobenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-fluorofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((2-metossifenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-cianofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-((4-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-((2-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-(piridin-4-iisolfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

3-(*terz*-butil)-*N*-((3-metossifenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

N-((3-amminofenil)solfonil)-3-(*terz*-butil)-1-(2,4-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide,

5-*terz*-butil-*N*-(1H-indol-4-ilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 180),

3-(*terz*-butil)-1-(5-metil-2-(trifluorometil)benzil)-*N*-(fenilsolfanil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (Composto 304),

N-((3-amminofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-benzo[*d*]imidazolo-2-carbossammide (Composto 71),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1-metilindol-4-il)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 927),

5-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 759),

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-(3-tienilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 603),

N-(2-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 88),

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-(1H-indol-7-ilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1358),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-(1H-indol-7-ilmetil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1256),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1-metilindol-7-il)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 755),

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-[[2-(metilammino)-4-piridil]solfonil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 821),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1-metilcicloesil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1152),

N-(benzensolfonil)-5-*terz*-butil-2-[(4-*terz*-butil-2,6-dimetil-fenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 443),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1R)-1-feniletil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 540),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide,

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-(3-tienilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 603),

5-*terz*-butil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 759),

5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-*N*-(2-furilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1468),

N-[4-(amminometil)fenil]solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1670),

5-*terz*-butil-*N*-(4-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1585),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4-diclorofenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 797),

5-*terz*-butil-*N*-(3-etilfenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 823),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-(1-feniletil)pirazolo-3-carbossammide,

5-*terz*-butil-*N*-(3-clorofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 472),

N-(2-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1167),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 566),

N-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 628),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 662),

N-[(6-morfolino-2-piridil)solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 669),

N-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-

carbossammide (Composto 747),

N-[[6-(2-idrossietilammino)-2-piridil]solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 838),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 876),

N-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 948), *N*-(benzensolfonil)-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 1039),

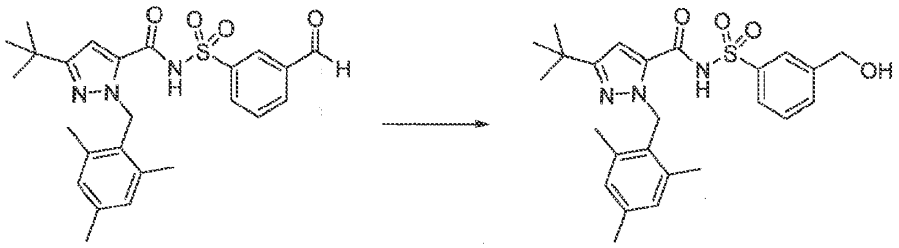
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 1055),

N-(2-piridilsolfonil)-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4,5-tetraidro-3-benzazepin-4-carbossammide (Composto 1093),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1-metilindol-4-il)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 927), e

N-(benzensolfonil)-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 45).

PREPARAZIONE 19: 5-*terz*-butil-*N*-[3-(idrossimetil)fenil]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 39)

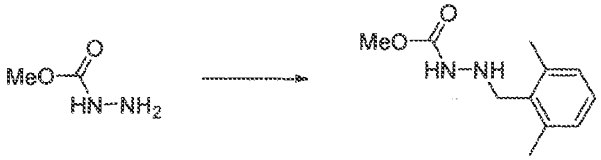


Una soluzione di 3-(*terz*-Butil)-*N*-((3-formilfenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (preparata seguendo procedure descritte nella presente, 50 mg, 0,11 mmoli) e metanolo anidro (5 mL) è stata raffreddata a 0 °C. La miscela è stata spurgata con azoto prima di aggiungere sodio boroidruro (7,6 mg, 0,20 mmoli). La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed è stata agitata durante la notte. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata a 0 °C prima di aggiungere altro sodio boroidruro (7,6 mg,

0,20 mmoli). La miscela è stata riscaldata a temperatura ambiente ed è stata lasciata in agitazione per 4 h. I solventi sono stati rimossi e il residuo grezzo è stato ripreso in DMSO e sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 5-*terz*-butil-*N*-[3-(idrossimetil)fenil]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 39) (28 mg, 56%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 15,3, 7,7 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,14 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 469,2, osservato 470,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,12 min (corsa di 3 min).

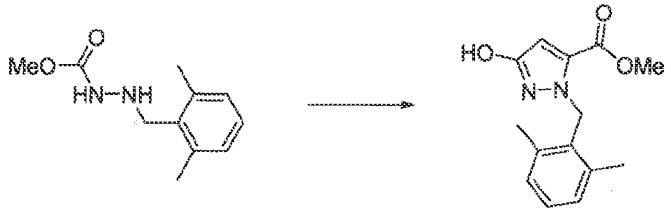
PREPARAZIONE 20: *N*-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-metossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 347)

Passaggio 1: metil *N*-[(2,6-dimetilfenil)metilammino]carbammato



2-(Clorometil)-1,3-dimetil-benzene (25,0 g, 162 mmoli), metil *N*-amminocarbammato (29,1 g, 323 mmoli) e K_2CO_3 (33,5 g, 243 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (150 mL) e riscaldati a 80 °C per 2 h. La miscela di reazione è stata concentrata e il materiale grezzo è stato ripartito tra etil acetato e acqua. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia e seccati su solfato di sodio. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-60% etil acetato/esani) per dare metil *N*-[(2,6-dimetilfenil)metilammino]carbammato (18,0 g, 53%). ESI-MS *m*/*z* calc. 208,3, osservato 209,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,41 min (corsa di 1 min).

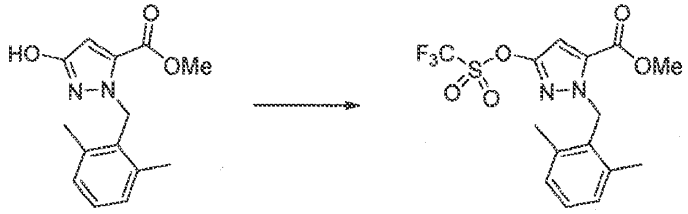
Passaggio 2: metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-idrossi-pirazolo-3-carbossilato



Metil *N*-[(2,6-dimetilfenil)metilammino]carbammato (18,0 g, 86,4 mmoli) è stato sospeso in metanolo (126 mL)

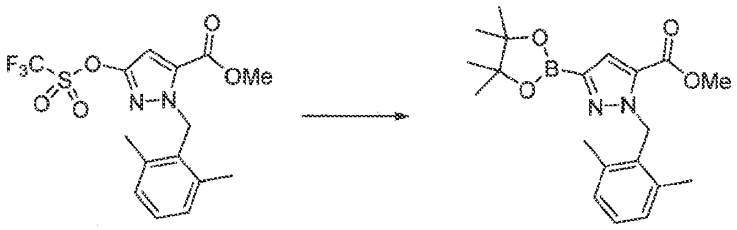
e dimetil but-2-indioato (10,6 mL, 86,4 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata a riflusso per 2 h ed è stata poi raffreddata a temperatura ambiente. Sodio metossido (20,5 mL di 25 %p/v, 95,1 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata nuovamente riscaldata a riflusso. Dopo 1 h, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata aggiunta a gocce ad un pallone contenente 1M aq. HCl (300 mL) in un bagno di acqua ghiacciata. Il risultante precipitato è stato raccolto mediante filtrazione sotto vuoto. I solidi sono stati sciolti in CH_2Cl_2 e l'eccesso di acqua è stato separato e lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e evaporato per dare metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-idrossi-pirazolo-3-carbossilato (21,6 g, 96%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 260,1, osservato 261,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,57 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(trifluorometilsolfonilossi)-pirazolo-3-carbossilato



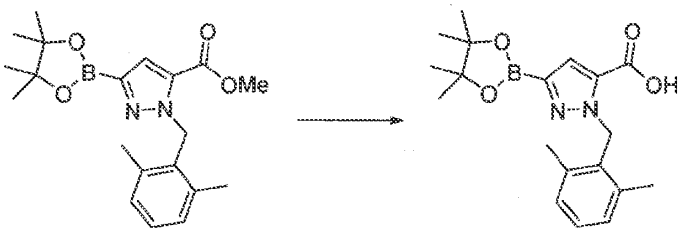
Metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-idrossi-pirazolo-3-carbossilato (8,40 g, 32,3 mmoli) e piridina (3,13 mL, 38,7 mmoli) sono stati combinati in toluene (84,00 mL) e raffreddati in un bagno di acqua salata/ghiaccio. Anidride trifluorometansolfonica (5,98 mL, 35,5 mmoli) è stata aggiunta a gocce mantenendo la temperatura al di sotto di 0 °C. Dopo che l'aggiunta era completa, la miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 1 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (30 mL) e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con toluene (1 x 40 mL). Gli strati organici sono stati combinati e lavati con acqua (40 mL), seccati su solfato di sodio, filtrati e evaporati per dare metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(trifluorometilsolfonilossi)-pirazolo-3-carbossilato (12,4 g, 98%) ESI-MS *m/z* calc. 392,1, osservato 393,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,82 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilato



Una sospensione di metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(trifluorometilsolfonilossi)pirazolo-3-carbossilato (12,1 g, 30,7 mmoli), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1,3,2-diossaborolano (8,59 g, 33,8 mmoli) e KOAc (9,05 g, 92,2 mmoli) in diossano (240 mL) è stata degassata per 10 min. Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (1,26 g, 1,54 mmoli) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene (852 mg, 1,54 mmoli) sono stati aggiunti e la reazione è stata degassata per altre 10 min. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100 °C per 4 h. La miscela è stata concentrata a ~ 100 mL di volume totale ed è stata diluita con toluene (250 mL) e acqua (100 mL). La miscela è stata filtrata attraverso un panello di Celite per rimuovere piccole particelle nere. Gli strati organici sono stati separati, lavati con acqua (100 mL) e seccati su solfato di sodio. Gli strati organici sono stati filtrati attraverso un tappo di silice (100 g) e la silice è stata lavata con ancora 1 L di toluene. Il toluene è stato evaporato per dare metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilato (10,6 g, 93%), ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,27 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,32 (s, 12H).

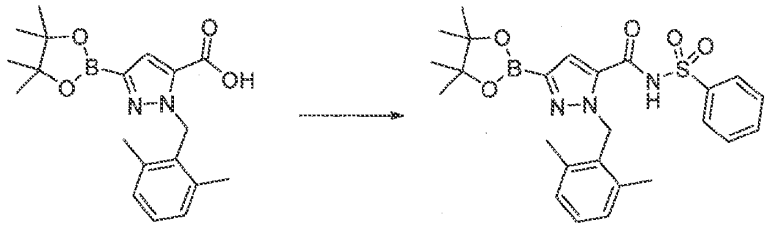
Passaggio 5: Acido 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilico



Metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilato (7,00 g, 14,2 mmoli) è stato sciolto in THF (53 mL) e NaOH (43 mL di 1,0 M, 43 mmoli). La miscela di reazione è stata

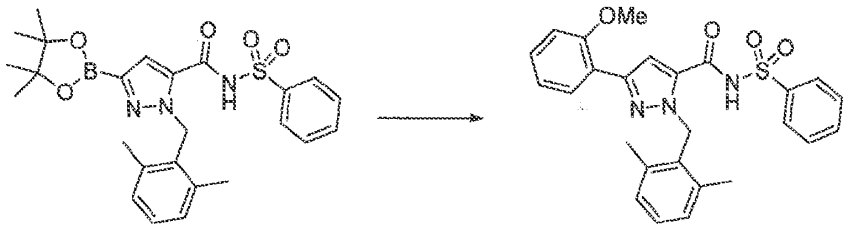
riscaldata a 60 °C per 2 h ed è stata concentrata. Il solido risultante è stato ripartito tra etil acetato e una soluzione 1 N di HCl. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati per dare acido 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilico (5,5 g, 98%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,44 (s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,24 (s, 12H). ESI-MS *m*/*z* calc. 356,2, osservato 275,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,42 min (corsa di 1 min). Nota: la massa osservata è [-pinacolo+H].

Passaggio 6: *N*-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossammide



Acido 2-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossilico (4,14 g, 11,6 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (4,42 g, 11,6 mmoli) e etildiisopropilammina (6,07 mL, 34,9 mmoli) sono stati combinati in CH_2Cl_2 (116 mL). Benzensolfonammide (2,19 g, 13,9 mmoli) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata agitata per 16 h prima di essere diluita con CH_2Cl_2 e lavata con 1N HCl. Gli strati organici sono stati inoltre lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, filtrati e evaporati. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-100% etil acetato/esani) per dare *N*-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossammide (4,14 g, 72%). ESI-MS *m*/*z* calc. 495,2, osservato 414,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,68 min (corsa di 1 min). Nota: la massa osservata è meno l'estere di pinacolo.

Passaggio 7: *N*-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-metossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 347)



N-(Benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-3-carbossammide (50 mg, 0,10 mmoli), 1-bromo-2-metossibenzene (19 mg, 0,10 mmoli), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (4 mg, 0,005 mmoli), e 2M aq. K_2CO_3 (0,20 mL, 0,40 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (0,6 mL) e riscaldati a 70 °C per 2 h. La miscela di reazione è stata raffreddata, filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mMHCl) per dare *N*-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-metossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 347). ESI-MS *m*/*z* calc. 475,2, osservato 476,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,08 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[2-(trifluorometossi)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 149),

N-(benzensolfonil)-5-(4-cloro-3-metossi-fenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 37),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(3-isopropossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 133),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[3-(trifluorometossi)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 225),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 316),

N-(benzensolfonil)-5-[3-(difluorometil)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 315),

N-(benzensolfonil)-5-(2,4-dimetossifenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 135),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(1-metilindol-4-il)pirazolo-3-carbossammide (Composto 363),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 209),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(m-tolil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 202),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2-fluoro-3-metil-fenil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide,
N-(3-amminofenil)solfonil-5-fenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 367),
N-(benzensolfonil)-5-[3-(dimetilammino)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 178),
N-(benzensolfonil)-5-[4-(dietilammino)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 162),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-fluorofenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 333),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(3-metossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 176),
N-(benzensolfonil)-5-(4-dimetilamminofenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 76),
N-(benzensolfonil)-5-(2-cianofenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 99),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(3-fluoro-4-metossi-fenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 43),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-metossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 49),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 220),
N-(benzensolfonil)-5-(3-clorofenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 83),
N-(benzensolfonil)-5-(2-clorofenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 339),
N-(benzensolfonil)-5-(2,5-dimetossifenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 100),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[4-(trifluommetossi)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 159),

etil 2-[4-[5-(benzensolfonilcarbamoil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]fenil]acetato (Composto 21),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[5-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)-2-tienil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 151),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-etossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 152),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2-metossi-3-metil-fenil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 208),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-fluorofenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 109),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(2-isopropossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 277),
N-(benzensolfonil)-5-(4-clorofenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 28),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-etossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 29),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(3-etossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 280),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2-metossifenil)-2-(1-feniletil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 40),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(5-fluoro-2-metossi-fenil)pirazolo-3-carbossammide,
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 369),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(p-tolil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 199),
N-(benzensolfonil)-5-[2-(dimetilammino)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 128),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimietilfenil)metil)-5-(3-fluorofenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 166),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(1-metilindol-5-il)pirazolo-3-carbossammide (Composto 263),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[6-(1-piperidil)-3-piridil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 329),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-fluoro-2-metossi-fenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 155),
N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-[3-(morfolinometil)fenil]pirazolo-3-carbossammide (Composto

302),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2-metossi-3-piridil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 122),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(3-tienil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 357),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-(4-metossifenil)-2-(1-feniletil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1024),

Acido 3-[5-(benzensolfonilcarbamoil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]benzoico (Composto 343),

N-(benzensolfonil)-5-(3-*terz*-butossifenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 744),

N-(benzensolfonil)-5-(4*H*-1,3-benzodiossin-7-il)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1621),

N-(benzensolfonil)-5-[2-(dimetilammino)pirimidin-5-il]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1678),

N-(benzensolfonil)-5-(5-cloro-3-fluoro-2-metossi-fenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide,

N-(benzensolfonil)-5-(5-cloro-3-fluoro-2-metossi-fenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 379),

N-(benzensolfonil)-5-(3-*terz*-butossifenil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 744),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-isopropossifenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1478),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(4-ossochromen-3-il)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1501),

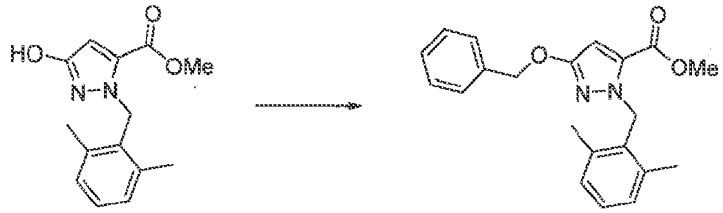
N-(3-amminofenil)solfonil-5-(4-metossifenil)-2-(1-feniletil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 1024)

N-(3-amminofenil)solfonil-5-(2-fluoro-3-metil-fenil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 293), e

N-(benzensolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(5-fluoro-2-metossi-fenil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 27).

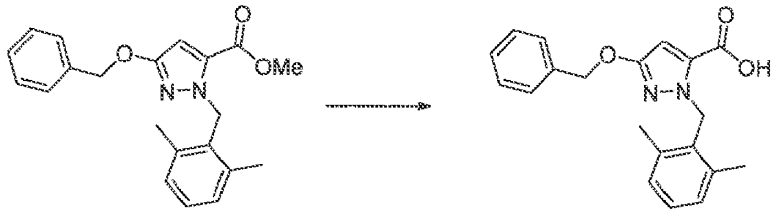
PREPARAZIONE 21: Acido 5-benzilossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico

Passaggio 1: metil 3-(benzilossi)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato



Ad una soluzione di metil 5-idrossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (250 mg, 0,911 mmoli) e K_2CO_3 (315 mg, 2,28 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (5 mL) è stato aggiunto benzil bromuro (130 µL, 1,09 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata concentrata e i solidi risultanti sono stati ripartiti tra etil acetato e acqua. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati per dare metil 3-(benzilossi)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato. ESI-MS *m*/*z* calc. 364,2, osservato 365,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,90 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: acido 5-benzilossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico



Metil 3-(benzilossi)-1-(2,6-dimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato (da passaggio 1) è stato sciolto in metanolo (3 mL) prima che 1N NaOH (3 mL) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata per 2 h a 60 °C e concentrata. La miscela grezza è stata ripartita tra etil acetato e 1 N HCl. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati per dare acido 5-benzilossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (295 mg, 92% per 2 passaggi) ESI-MS *m*/*z* calc. 350,2, osservato 351,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,79 min (corsa di 1 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

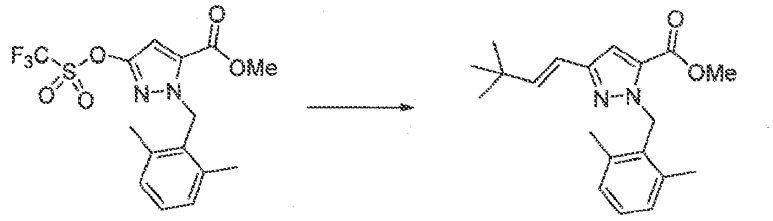
acido 3-(1-feniletossi)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilico,

N-(3-amminofenil)solfonil-5-benzilossi-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 42), e

N-(3-amminofenil)solfonil-5-(1-feniletossi)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 278).

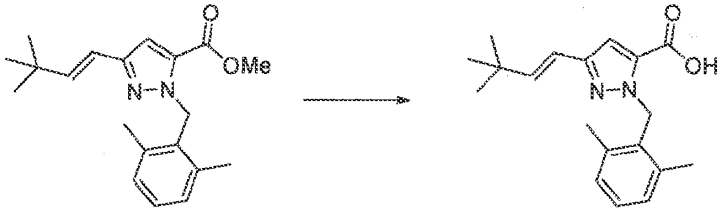
PREPARAZIONE 22: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 323)

Passaggio 1: 5-[(E)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato



Metil 2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-(trifluorometilsolfonilossi)pirazolo-3-carbossilato (500, mg, 1,27 mmoli), acido [(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]boronico (196 mg, 1,53 mmoli), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) diclorometano (52 mg, 0,064 mmoli), e 2M K_2CO_3 (1,9 mL di 2,0 M, 3,8 mmoli) sono stati combinati in diossano (10 mL) e irradiati in un reattore a microonde per 30 min a 120 °C. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato ed è stata filtrata attraverso un panello di Celite. Il filtrato è stato lavato con acqua, salamoia, seccato su solfato di sodio e concentrato. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-60% etil acetato/esani) per dare metil 5-[(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (300, mg, 72%) ESI-MS *m/z* calc. 326,2, osservato 327,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,94 min (corsa di 1 min).

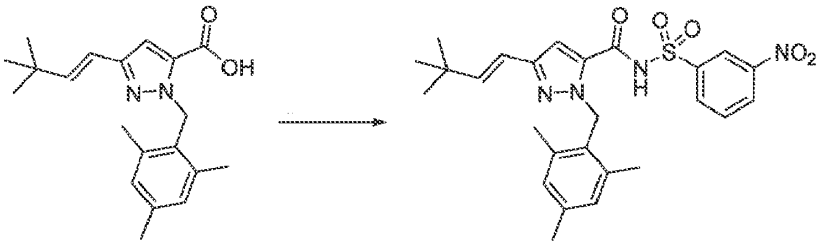
Passaggio 2: 5-[(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato



Metil 5-[(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (300, mg, 0,919 mmoli) è stato sciolto in THF (3 mL) prima di aggiungere NaOH (3,0 mL di 1,0 M, 3,0 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata per 2 h a 60 °C e poi concentrata. Il solido risultante è stato ripartito tra etil acetato e una

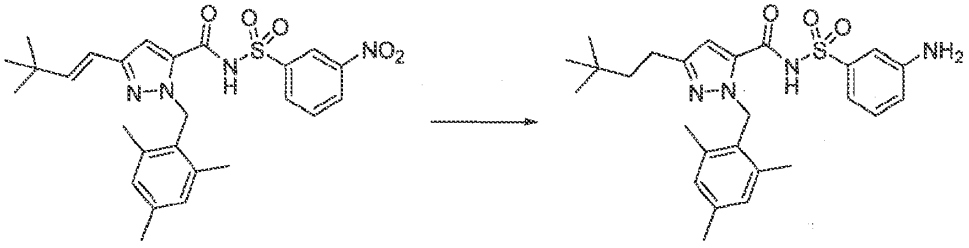
soluzione acquosa di 1 N HCl. Gli strati organici sono stati separati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e concentrati per dare acido 5-[(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (198 mg, 69%). ESI-MS *m*/*z* calc. 312,2, osservato 313,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,77 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: (*E*)-3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide



Acido 5-[(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (50, mg, 0,16 mmoli), 3-nitrobenzensolfonammide (32 mg, 0,16 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (61 mg, 0,16 mmoli), e etildiisopropilammina (84 µL, 0,48 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) e agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mMHCl) per dare (*E*)-3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide (23 mg, 29%). ESI-MS *m*/*z* calc. 496,2, osservato $497,2^+$; Tempo di ritenzione: 0,85 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 323)



Una miscela di (*E*)-3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-

carbossammide (23 mg, 0,046 mmoli), metanolo (2 mL) e 10% Pd/C (17 mg, 0,016 mmoli) a temperatura ambiente è stata posta sotto un palloncino di idrogeno. La miscela è stata agitata per 30 min prima di essere filtrata. Il filtrato è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 323) (4,0 mg, 17%). ESI-MS *m/z* calc. 468,2, osservato 469,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,11 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

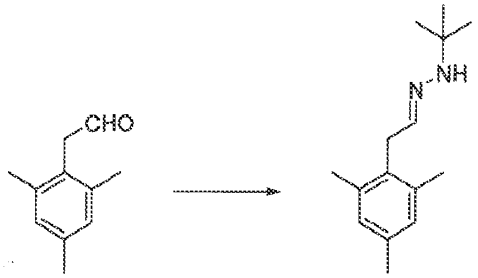
N-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-5-norbornan-2-il-pirazolo-3-carbossammide (Composto 370),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-7-etil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indazolo-3-carbossammide (Composto 1086), e

N-(3-amminofenil)solfonil-5-ciclopentil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 105).

PREPARAZIONE 23: acido 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilico

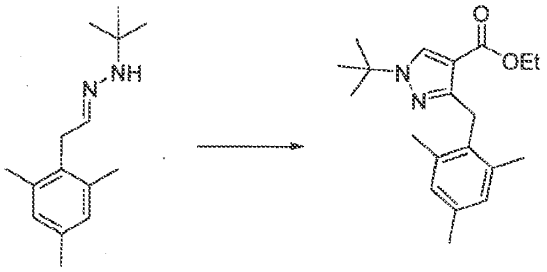
Passaggio 1: (*E*)-1-*terz*-butil-2-[2-(2,4,6-trimetilfenil)etilidene]idrazina



Acido acetico (0,2 mL) è stato aggiunto ad una miscela di 2-(2,4,6-trimetilfenil)acetaldeide (0,80 g, 4,9 mmoli) e *t*-butilidrazina cloridrato (0,73 g, 4,9 mmoli) in metanolo (10 mL). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 h. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e il residuo è stato trattato con etere (20 mL) per dare un precipitato che è stato raccolto per filtrazione. Il solido è stato sospeso in etil acetato (150 mL), il pH regolato a >7 aggiungendo $NaHCO_3$ saturo, lo strato organico lavato con salamoia, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare (*E*)-1-*terz*-butil-2-[2-(2,4,6-trimetilfenil)etilidene]idrazina (0,80 g, 70,%) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8 1,22 (s,

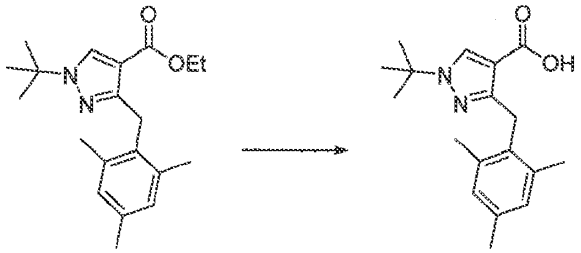
9H), 2,18 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 3,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 8,24 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 11,39 (s largo, 1H). ESI-MS *m*/*z* calc. 232,2, osservato 233,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,75 min (corsa di 5 min).

Passaggio 2: etil 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilato



Una miscela di (*E*)-1-*terz*-butil-2-[2-(2,4,6-trimetilfenil)etilidene]idrazina (0,86 g, 3,7 mmoli) e etilpropiolato (0,44 g, 4,5 mmoli) in acetonitrile (3 mL) e acido acetico (3 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 2 d. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e il residuo è stato ripreso con etil acetato (100 mL) prima di essere lavato con $NaHCO_3$ saturo, salamoia, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice, eluendo con 30% etil acetato in eptano per dare etil 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilato (0,40 g, 33%) come un solido giallo. ESI-MS *m*/*z* calc. 328,2, osservato 329,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,92 min (corsa di 5 min).

Passaggio 4: acido 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilico



Una miscela di etil 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilato (0,34 g, 1,0 mmoli) e $LiOH \cdot H_2O$ (0,22 g, 5,2 mmoli) in metanolo (4 mL) e acqua (4 mL) è stata riscaldata a riflusso per 3 h. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e il pH dello strato acquoso regolato a ~ 3 con acido citrico al 5%. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (150 mL), lavato con salamoia, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna

C_{18}, eluendo a 80% metanolo in acqua per dare acido 1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-4-carbossilico (0,23 g, 74%) come un solido giallo. ESI-MS *m*/*z* calc. 300,2, osservato 301,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,41 min (corsa di 5 min).

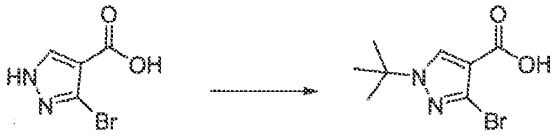
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-4-carbossammide (Composto 63) e

N-(3-amminofenil)solfonil-1-*terz*-butil-3-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-4-carbossammide (Composto 324).

PREPARAZIONE 24: Acido 1-*terz*-Butil 4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilico

Passaggio 1: acido 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilico



Acido solforico concentrato (0,24 mL, 4,3 mmoli) è stato aggiunto ad una sospensione di acido 4-bromo-1*H*-pirazolo-3-carbossilico (860 mg, 4,3 mmoli) in *t*-BuOH (2,1 mL, 22 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 100 °C per 2 h. La maggior parte del solvente evaporava durante il riscaldamento e un solido bianco rimaneva nel pallone. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, il pH è stato regolato a ~ 4 aggiungendo $NaHCO_3$ acquoso saturo. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2 x 40 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (20 mL), seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta per dare acido 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilico (1,0 g, 89%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,52 (s, 9H), 8,23 (s, 1H), 12,92 (s largo, 1H).

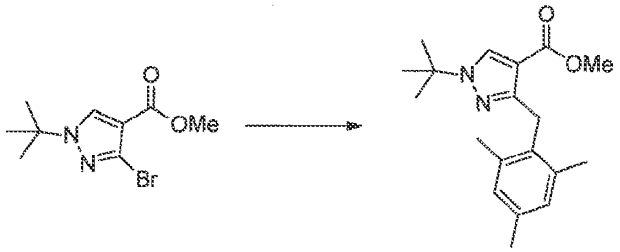
Passaggio 2: metil 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilato



Potassio carbonato (1,1 g, 8,0 mmoli) e iodometano (0,3 mL, 4,8 mmoli) sono stati aggiunti ad una soluzione di acido 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilico (980 mg, 4,0 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (6 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Una soluzione di acido citrico al

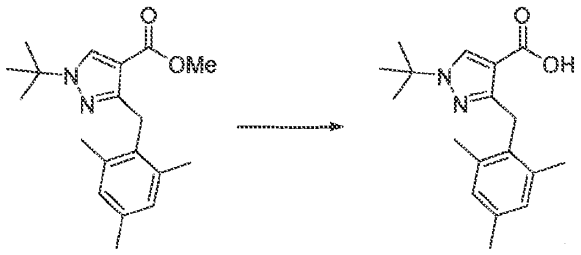
5% (20 mL) è stata aggiunta e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (60 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x 15 mL), salamoia (15 mL), seccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-30% etil acetato/esani) per dare metil 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilato (1,1 g, quantitativo) come un olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 7,61 (s, 1H).

Passaggio 3: metil 1-*terz*-butil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilato



Palladio acetato (45 mg, 0,20 mmoli) e ^{t}Bu$_3$P·HBF$_4$ (120 mg, 0,40 mmoli) sono stati aggiunti ad una soluzione di metil 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazolo-3-carbossilato (1,1 g, 4,2 mmoli) in tetraidrofurano (10 mL) in una provetta sigillata. Il recipiente di reazione è stato evacuato e nuovamente riempito con azoto tre volte. Una soluzione di (2,4,6-trimetilfenil)metil zinco bromuro appena preparata (8,0 mL di una soluzione 1,0 M in THF, 8,0 mmoli) è stata aggiunta a temperatura ambiente. La soluzione arancione-rossa è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La risultante miscela di reazione nera è stata spenta con soluzione di acido citrico al 5% (20 mL) ed estratta con etil acetato (2 x 40 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 15 mL), salamoia (15 mL), seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (5 fino a 30% etil acetato/esani) per dare metil 1-*terz*-butil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilato (1,1 g, 87%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9H), 2,19 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,87 (s, 2H).

Passaggio 4: acido 1-*terz*-butil-4-[(7,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilico



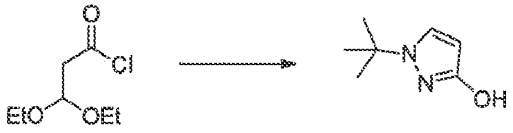
Una miscela di 1-*terz*-butil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilato (1,00 g, 3,18 mmoli), $LiOH \cdot H_2O$ (667 mg, 15,5 mmoli), THF (10 mL) e acqua (10 mL) è stata agitata in una provetta sigillata a 60 °C per 4 h. La miscela è stata acidificata aggiungendo acido citrico al 5% (30 mL) ed è stata estratta con etil acetato (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (2 x 15 mL), salamoia (15 mL), seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato con una miscela di metil terz-butil etere (2 mL) e eptani (2 mL) per dare acido 1-*terz*-butil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirazolo-3-carbossilico (769 mg, 81%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,41 (s, 9H), 2,14 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 12,60 (s, 1H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-1-*terz*-butil-4-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 366).

PREPARAZIONE 25: acido 1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo-4-carbossilico

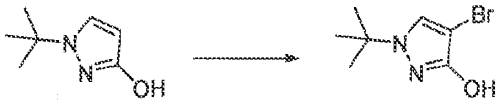
Passaggio 1: 1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo



terz-Butilidrazina cloridrato (3,03 g, 24,3 mmoli) è stata aggiunta a piridina (30 mL) e la miscela è stata agitata per 1 h a temperatura ambiente. La miscela contenente materiale insolubile è stata raffreddata a 5 °C poi 3,3-dietossipropanoil cloruro (3,27 g, 24,3 mmoli) è stato aggiunto a gocce. La miscela è stata poi riscaldata a 80 °C per 48 h prima di essere raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con etil acetato e la fase organica è stata lavata con 5% aq. $NaHCO_3$ e salamoia prima di essere seccata su Na_2SO_4 anidro. I solidi sono stati filtrati e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (5-50% etil acetato/eptani) per dare un solido che è stato triturato in eptani (1 x 10

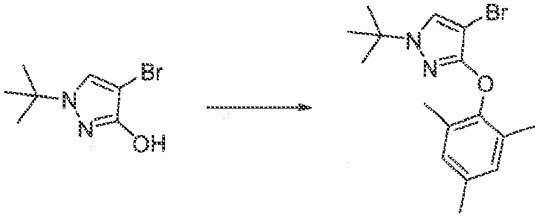
mL), filtrato e seccato per dare 1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo (1,38 g, 44%) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9H), 5,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 12,11 (s largo, 1H). ESI-MS *m*/*z* calc. 140,1, osservato 141,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,12 min (corsa di 5 min).

Passaggio 2: 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo



A 1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo (1,30 g, 9,27 mmoli) in diclorometano (20 mL) è stato aggiunto $NaHCO_3$ (0,97 g, 11, mmoli). La miscela è stata raffreddata a 0 °C e una soluzione di bromo (1,56 g, 9,74 mmoli) in diclorometano (10 mL) è stata aggiunta a gocce. La miscela è stata agitata per 60 min a 0-10 °C prima di essere diluita con etil acetato. La fase organica è stata lavata con 5% $NaHCO_3$, 1% $Na_2S_2O_3$, 5% $NaHCO_3$, salamoia e seccata su Na_2SO_4 anidro. Il solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per dare 4-bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo (1,87 g, 92% di resa) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 (s, 9H), 7,31 (s, 1H), 11,58 (s largo, 1H). ESI-MS *m*/*z* calc. 218,0, osservato 219,1/221,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,52 min (corsa di 5 min).

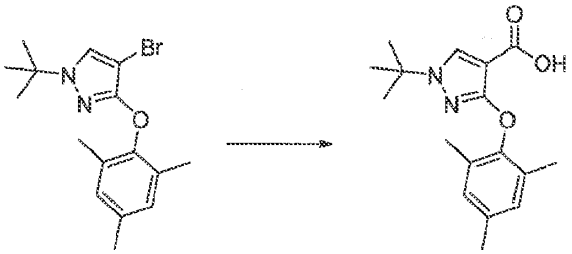
Passaggio 3: 4-bromo-1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo



1-2-Dicloroetano (125 mL) è stato aggiunto a setacci molecolari 4Å seccati alla fiamma (4,81 g) e aria è stata fatta gorgogliare attraverso la miscela per 15 minuti. 4-Bromo-1-*terz*-butil-1*H*-pirazol-3-olo (1,75 g, 7,99 mmoli) è stato aggiunto seguito da acido 2,4,6-trimetilfenilboronico (3,27 g, 20,0 mmoli), piridina (1,94 mL, 24,0 mmoli) e rame (II) acetato (2,18 g, 12,0 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata sotto un'atmosfera di aria per 72 h a temperatura ambiente prima di essere diluita con etil acetato. La fase organica è stata lavata con 10% NH_4OH, salamoia e seccata su Na_2SO_4 anidro. Il solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (5-75%

diclorometano/eptani) per dare 4-bromo-1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo (1,35 g, 50%) come un solido giallo chiaro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,41 (s, 9H), 2,15 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 6,83 (s, 2H), 7,34 (s, 1H). ESI-MS *m*/*z* calc. 336,1, osservato 337,1/339,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,54 min (corsa di 5 min).

Passaggio 4: acido 1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo-4-carbossilico



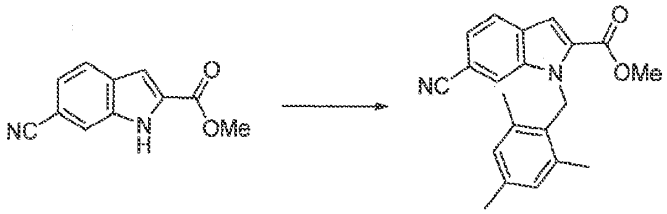
Ad una soluzione di 4-bromo-1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo (1,00 g, 2,96 mmoli) in THF (8 mL) raffreddata a -78 °C è stata aggiunta a gocce una soluzione 2,5 M di *n*-butillitio in esani (1,36 mL, 3,41 mmoli). La miscela è stata agitata per 30 minuti a -78 °C e poi CO_2 è stata fatta gorgogliare attraverso la soluzione per 45 min dopo di che un pezzo di ghiaccio secco è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare da -78 °C fino a -60 °C in 3 h. La miscela di reazione è stata spenta per aggiunta di acqua (5 mL) a 0 °C prima di essere diluita con etil acetato (50 mL). Acido citrico (5%, aq.) è stato aggiunto sotto agitazione per ottenere pH di 4. La miscela è stata estratta con etil acetato. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con acido citrico acquoso al 5%, 3% HCl, H_2O e salamoia e seccati su Na_2SO_4 anidro. Il solido è stato filtrato e il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato due volte in eptani/metil terz-butil etere (8 mL/0,5 mL) poi purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice 0-20% metanolo/diclorometano) per dare acido 1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)-1*H*-pirazolo-4-carbossilico (480 mg, 53% di resa) come solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 2,15 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 6,85 (s, 2H), 7,91 (s, 1H). ESI-MS *m*/*z* calc. 302,2, osservato 303,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,94 min (corsa di 5 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)pirazolo-4-carbossammide (Composto 256) e *N*-(3-amminofenil)solfonil-1-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)pirazolo-4-carbossammide (Composto 325).

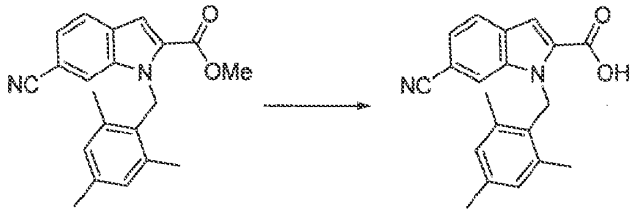
PREPARAZIONE 26: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 1082)

Passaggio 1: metil 6-ciano-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossilato



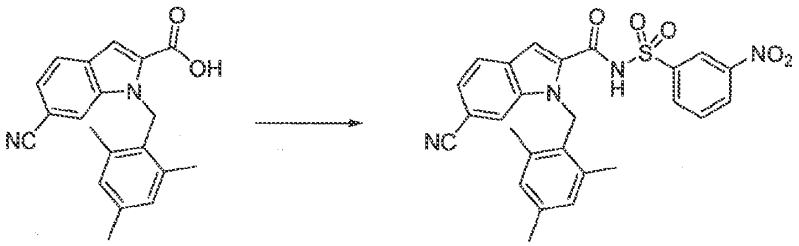
Metil 6-ciano-1*H*-indolo-2-carbossilato (467 mg, 2,33 mmoli) è stato sciolto in *N*,*N*-dimetilformammide (25 mL) e raffreddato in un bagno di ghiaccio. NaH (60%, 112 mg, 2,80 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per 10 min. 2-(Clorometil)-1,3,5-trimetilbenzene (472 mg, 2,80 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed è stata agitata per 12 h. La miscela di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed è stata resa acida con l'aggiunta di 1 N HCl. Il risultante precipitato è stato raccolto per dare metil 6-ciano-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossilato. ESI-MS *m*/*z* calc. 332,2, osservato 333,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,81 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: acido 6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossilico



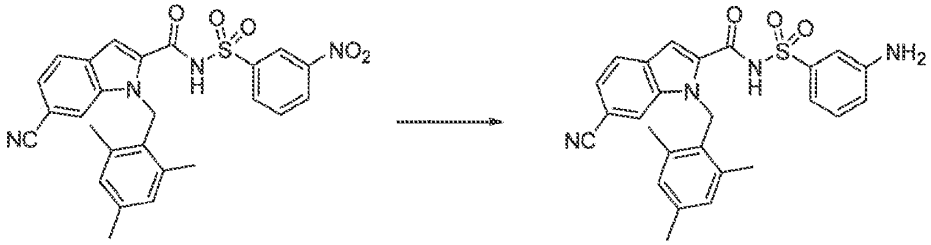
Metil 6-ciano-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossilato (da passaggio 1) è stato agitato in una miscela di metanolo (20 mL), THF (10 mL) e NaOH (9,34 mL di 1,0 M, 9,34 mmoli) per 30 min. La miscela di reazione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio ed è stata acidificata con 6 M HCl ad un pH di 1. La miscela è stata estratta con etil acetato. Gli strati organici sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati per dare acido 6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossilico (740 mg, 99% in due passaggi). ESI-MS *m*/*z* calc. 318,1, osservato 319,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,68 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: 6-ciano-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossammide



Acido 6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossilico (35 mg, 0,11 mmoli), (3-nitrofenil)solfonilazanide sodio (37 mg, 0,16 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (42 mg, 0,11 mmoli), e K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 2 h ed è stata concentrata. Il materiale grezzo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 6-ciano-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossammide. ESI-MS *m*/*z* calc. 502,1, osservato 503,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,75 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 1082)



6-Ciano-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossammide (da passaggio 3) è stata mescolata con metanolo (2 mL) e 10% Pd/C (12 mg, 0,011 mmoli) sotto un palloncino di idrogeno. Dopo 1 h, la miscela di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mMHCl) per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 1082) (6,8 mg, 13% in due passaggi) ESI-MS *m*/*z* calc. 472,2, osservato 473,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,71 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-6-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 10),

N-(benzensolfonil)-5-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 241),

N-(benzensolfonil)-4-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 127),

N-(benzensolfonil)-4-fluoro-1-(1-feniletil)indolo-2-carbossammide (Composto 160),

N-(benzensolfonil)-6-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 12),

N-(benzensolfonil)-5-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 137),

N-(benzensolfonil)-4-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 87),

N-(benzensolfonil)-5-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 248),

N-(benzensolfonil)-4-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 143),

N-(benzensolfonil)-7-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 354),

N-(benzensolfonil)-5-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 33),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 362),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 120),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-etil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 179),

N-(benzensolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 264),

N-(benzensolfonil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]-4-metossi-indolo-2-carbossammide (Composto 290),

N-(benzensolfonil)-4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 348),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 344),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 259),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 9),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 142),

N-(benzensolfonil)-6-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 212),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-fluoro-1-(1-feniletil)indolo-2-carbossammide (Composto 186),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 144),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]-4-metossi-indolo-2-carbossammide (Composto 168),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 181),

N-(3-metossifenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 335),

N-(3-amminofenil)solfonil-7-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 194),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 336),

N-(2-metossifenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 183),

N-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 253),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-fluoro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 153),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 62),

N-(benzensolfonil)-3-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 232),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 148),

N-(2-idrossifenil)solfonil-1-[(2,4,6-bimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 112),

N-(benzensolfonil)-5,6-dimetossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 198),

N-(4-amminofenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 134),

N-(benzensolfonil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 2),

N-(3-amminofenil)solfonil-4-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 306),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-5-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 267),

4-fluoro-1-(1-feniletil)-*N*-(4-piridilsolfonil)indolo-2-carbossammide (Composto 192),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 18),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 331),

N-(2-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 247),

N-(2-cianofenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 358),

4-cloro-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 82),

6-metil-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 38),

4-metossi-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 36),

4-fluoro-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 298),

N-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 227),

5-metil-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 25),

N-(3-amminofenil)solfonil-3-metil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 118),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]-6-metossi-indolo-2-carbossammide (Composto 116),

N-[(3-metossi-2-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 258),

5-cloro-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 65),

6-cloro-*N*-(4-piridilsolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)nietil]indolo-2-carbossammide (Composto 24),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-1-[(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)metil]-5-metil-indolo-2-carbossammide (Composto 67),

N-[(4-ammino-2-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 23),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 291),

N-(3-amminofenil)solfonil-5,6-dimetossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 598),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-ciano-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 1082),

N-[(2-ammino-4-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 627),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-isopropil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 404),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-metil-1-(p-tolil)indolo-2-carbossammide (Composto 653),

N-(3-amminofenil)solfonil-5,6-dimetossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 598),

N-(benzensolfonil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossammide (Composto 1291),

N-[(2-ammino-4-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 627),

(2R)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolina-2-carbossammide (Composto 462),

(2R)-*N*-(benzensolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolina-2-carbossammide (Composto 918),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-propil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossammide (Composto 1158),

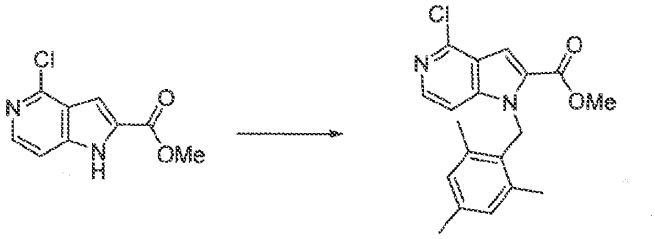
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-etil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossammide (Composto 816),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirro]o[2,3-b]piridin-2-carbossammide (Composto 184), e

N-(benzensolfonil)-1-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossammide (Composto 1291).

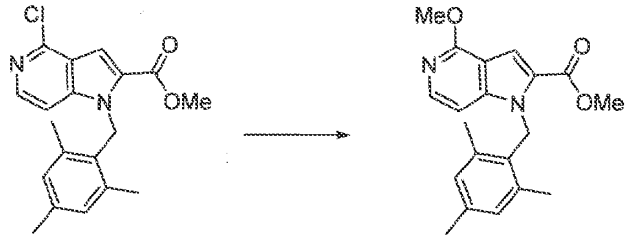
PREPARAZIONE 27: acido 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilico

Passaggio 1: metil 4-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilato



NaH (60%, 62 mg, 1,5 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di metil 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilato (250, mg, 1,19 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (5 mL) a 0 °C. La miscela è stata lasciata in agitazione per 15 min a 0 °C prima che una soluzione di 2-(clorometil)-1,3,5-trimetil-benzene (260 mg, 1,54 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) è stata aggiunta a gocce. La miscela è stata lasciata in agitazione per 1H a temperatura ambiente, poi 4h a 60 °C. La miscela è stata ripartita tra 1N HCl e etil acetato. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3x). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (2x), seccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo trasparente è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare metil 4-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbossilato (370 mg, 91%). ESI-MS *m*/*z* calc. 342,1, osservato 343,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,09 min (corsa di 3 min).

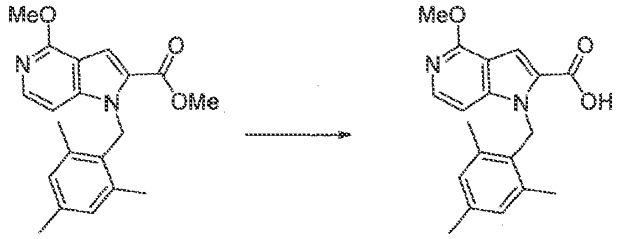
Passaggio 2: metil 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilato



Una miscela di metil 4-cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbossilato (130, mg, 0,379

mmoli) e NaOMe (7,6 mL di 0,50 M, 3,8 mmoli) è stata riscaldata a 110 °C per 30 min nel microonde. La miscela è stata concentrata per dare metil 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilato (56 mg, 15%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 338,2, osservato 339,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,64 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: acido 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilico



Litio idrossido (160 µL di 2,0 M, 0,32 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di metil 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilato (50, mg, 0,15 mmoli) e EtOH (1 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato ripartito tra 1N HCl e CH_2Cl_2. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (3x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato ripreso in *N*,*N*-dimetilformammide e sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-carbossilico (39 mg, 81%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 324,2, osservato 325,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,52 min (corsa di 1 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbossammide

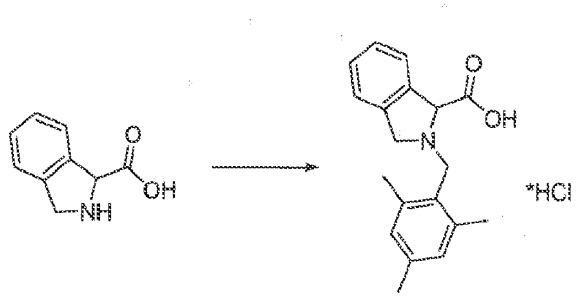
(Composto 943)

e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-metossi-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossammide

(Composto 539)

PREPARAZIONE 28: acido 2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato



Una sospensione di acido isoindolina-1-carbossilico (100 mg, 0,613 mmoli) e KOH (103 mg, 1,84 mmoli) in isopropanolo (600 µL) è stata agitata fino a formare una soluzione. 2-(Clorometil)-1,3,5-trimetil-benzene (114 mg, 0,674 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per 3 h. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato (99 mg, 49%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,34 - 3,94 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,23 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 295,2, osservato 296,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,43 min (corsa di 1 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 90),

N-(4-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 94),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 73),

N-(3-metossifenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 16),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 6),

N-(3-idrossifenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 254),

N-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 174),

N-[(6-osso-1*H*-piridin-2-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 319),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 218),

N-(2-metossifenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 79),

N-(2-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 48),

N-[(6-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 200),

N-(3-amminofenil)solfonil-2-(1-feniletil)isoindolina-1-carbossammide (Composto 187),
N-(4-minofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 121),
N-[(4-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 32),
N-(2-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 230),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-3,4-diidro-1*H*-isochinolin-3-carbossammide (Composto 95),
N-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-3,4-diidro-1*H*-isochinolin-3-carbossammide (Composto 213),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(2,4,6-trimetilfenil)etil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1186),
N-(benzensolfonil)-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-2,3,4,5-tetraidro-1-benzazepin-2-carbossammide (Composto 604),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 895),
N-[(3-idrossi-2-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 377),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(2-fluoro-6-metil-fenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1392),
N-(3-ammino-4-propil-fenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1367),
N-(3-ammino-4-isopropil-fenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1562),
N-(3-ammino-4-etil-fenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1584),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-(o-tolilmetil)isoindolina-1-carbossammide (Composto 1408)
4-etossi-*N*-indolin-5-ilsolfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto

1422)

N-(2-amminofenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1457)

N-(4-amminofenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1480)

4-etossi-1-metil-*N*-[[6-[(2,2,2-trifluoroacetil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1616)

N-[(6-acetammido-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1415)

N-[(6-ammino-3-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1413)

4-etossi-*N*-(2-idrossifenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1509)

4-etossi-*N*-4-idrossifenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1453)

4-etossi-1-metil-*N*-(3-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1669)

N-[(6-ammino-5-cloro-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1596)

4-etossi-*N*-(3-metossifenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1470)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1681)

4-etossi-1-metil-*N*-tiazol-5-ilsolfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1606)

4-etossi-*N*-(1H-indol-6-ilsolfonil)-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1393)

N-[[6-(difluorometil)-2-piridil]solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1597)

4-etossi-*N*-[(3-idrossi-2-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1642) (Composto 377)

4-etossi-1-metil-*N*-tiazol-4-ilsolfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1542)

4-etossi-1-metil-*N*-(4-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1449)

4-etossi-*N*-(1H-indol-4-ilsolfonil)-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1666)

N-(2-acetammidotiazol-5-il)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1555)

4-etossi-*N*-(3-fluoro-2-metossi-fenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1403)

4-etossi-1-metil-*N*-(2-piridilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1474)

4-etossi-1-metil-*N*-tiazol-2-ilsolfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1546)

4-etossi-*N*-(3-fluorofenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1425)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1591)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(6-isopropossi-3-piridil)metil]-1-metil-isoindolina-1-

carbossammide (Composto 1662)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-4-etossi-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1498)

2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-4-etossi-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1676)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(6-cloro-3-piridil)metil]-4-etossi-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1565)

N-(benzensolfonil)-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1539)

N-(3-amminofenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1454)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(4-isopropilfenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1576)

4-etossi-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-2-[(4-isopropilfenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1655)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1433)

4-etossi-2-[(4-fluorofenil)metil]-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1583)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-2-[(3-fluoro-5-metossi-fenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1421)

4-etossi-2-[(3-fluoro-5-metossi-fenil)metil]-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1428)

(1S)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1372) (Composto 1346)

(1R)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-

carbossammide (Composto 1582) (Composto 1346)

(1S)-4-etossi-1-metil-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1541) (Composto 1237) (Composto 410)

(1R)-4-etossi-1-metil-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1476) (Composto 1237) (Composto 410)

N-(3-ammino-4-cloro-fenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1587)

N-(3-ammino-4-fluoro-fenil)solfonil-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1394)

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 480),

1-metil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1237),

N-(3-amminofenil)solfonil-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1273),

N-(benzensolfonil)-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 873),

1-metil-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 378),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-1-metil-2-(o-tolilmetil)isoindolina-1-carbossammide (Composto 666),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 765),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 790),

N-[(3-metossi-2-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 825),

N-((6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-metil-isoindolina-1-carbossammide (Composto 1058),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-3,3-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1235),

4-etossi-1-metil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1237) (Composto 410),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-7-metossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1075),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 474),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-metossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1161),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-metossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 406),

4-etossi-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 765) (Composto 648),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-etossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1346),

N-(3-ammino-4-metil-fenil)solfonil-3,3-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 448),

N-(5-ammino-2-metil-fenil)solfonil-3,3-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 840),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-7-idrossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 394),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-idrossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 885),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-idrossi-1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide

(Composto 1338),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3,4,5-tetraidro-2-benzazepin-3-carbossammide (Composto 855),

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3,4,5-tetraidro-2-benzazepin-3-carbossammide (Composto 1342),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3,4,5-tetraidro-2-benzazepin-3-carbossammide (Composto 690),

3,3-dimetil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1085),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3,3-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 1101),

N-(benzensolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3,4,5-tetraidro-2-benzazepin-1-carbossammide (Composto 674),

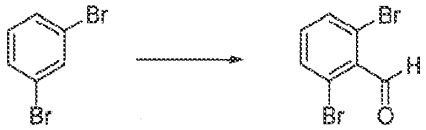
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3,4,5-tetraidro-2-benzazepin-1-carbossammide (Composto 696),

N-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-3,4-diidro-1*H*-isochinolin-1-carbossammide (Composto 309), e

(2S,4R)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil] pirrolidina-2-carbossammide.

PREPARAZIONE 29: 4-isopropil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 103)

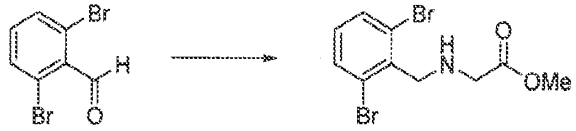
Passaggio 1: 2,6-dibromobenzaldeide



Ad una soluzione di iPr_2NH (21,2 mL, 150 mmoli) in THF (180 mL) a 0 °C è stato lentamente aggiunto n-BuLi (1,6 M, 94 mL, 150 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 0 °C per 30 min e poi raffreddata a -78 °C,

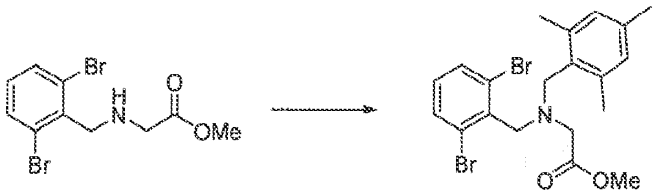
1,3-Dibromobenzene (17,6 g, 74,6 mmoli) in THF (80 mL) è stato lentamente aggiunto in 20 min. La miscela è stata agitata a -78 °C per 30 min e *N*,*N*-dimetilformammide (11,6 mL, 150 mmoli) è stata aggiunta. La miscela è stata agitata per 1 h, poi trattata con H_2SO_4 (2,5 M, 350 mL), ed estratta con etil acetato/Et_2O (50/50, 3 x 300 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su $MgSO_4$ e filtrati. Il filtrato è stato concentrato per dare 2,6-dibromobenzaldeide (17,6 g, 89%), ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,23 (t, *J*= 8,1 Hz, 1H).

Passaggio 2: metil (2,6-dibromobenzil)glicinato



Ad una soluzione di glicina metil estere cloridrato (21,0 g, 167 mmoli), 2,6-dibromobenzaldeide (16,9 g, 64,4 mmoli) e trietilammina (21,0 mL, 142 mmoli) in dicloroetano (380 mL) sono stati aggiunti acido acetico (8,40 mL, 145 mmoli) e $NaBH(OAc)_3$ (33,5 g, 158 mmoli). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di argon per 20 h. Altra glicina metil estere cloridrato (8,10 g, 64,4 mmoli), trietilammina (9,52 g, 64,4 mmoli), acido acetico (3,73 mL, 64,4 mmoli) e $NaBH(OAc)_3$ (13,7 g, 64,4 mmoli) sono stati aggiunti e la miscela di reazione è stata agitata per altre 10 h. La miscela di reazione è stata spenta aggiungendo 1N NaOH, e il prodotto è stato estratto con diclorometano. Gli estratti organici sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, filtrati, e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante una filtrazione su tappo attraverso un panello di gel di silice (0-50% etil acetato/esani per dare metil metil (2,6-dibromobenzil)glicinato (13,3g, 62%) come un olio. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (t, *J*= 8,0, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 2H).

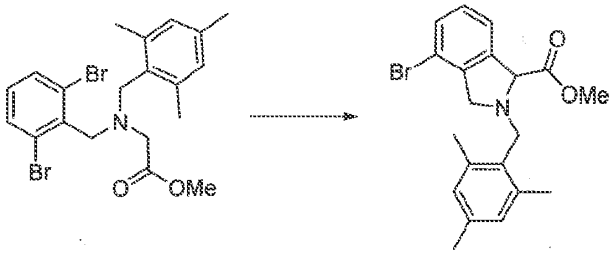
Passaggio 3: metil *N*-(2,6-dibromobenzil)-*N*-(2,4,6-trimetilbenzil)glicinato



Una miscela di metil (2,6-dibromobenzil)glicinato (13,3 g, 39,5 mmoli), 2,4,6-trimetilbenzil bromuro (7,32 g,

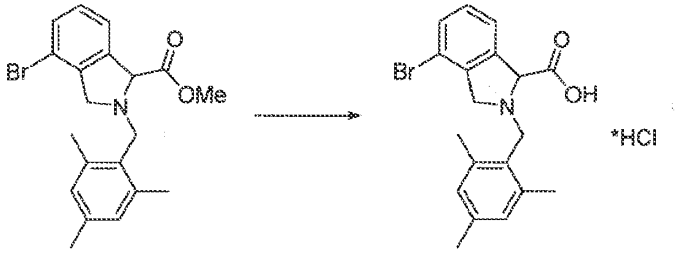
43,4 mmoli), K_2CO_3 (12,0 g, 86,8 mmoli), e LiI (300 mg) in acetonitrile (300 mL) è stata agitata a 60 °C per 24 h. La miscela di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare metil *N*-(2,6-dibromobenzil)-*N*-(2,4,6-trimetilbenzil)glicinato (18,0 g, 97%) come un olio che solidificava nel tempo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,0, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

Passaggio 4: metil 4-bromo-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilato



Una miscela di metil *N*-(2,6-dibromobenzil)-*N*-(2,4,6-trimetilbenzil)glicinato (16,0 g, 34,1 mmoli), Cs_2CO_3 (33,3 g, 102 mmoli) e $Pd(PFh_3)_4$ (2,0 g, 1,7 mmoli) in THF (200 mL) è stata agitata a 110 °C in un recipiente sigillato per 60 h. Una parte del THF (-50 mL) è stata rimossa irrorando con N_2 prima che Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmoli) e $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,34 mmoli) sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata agitata a 110 °C per 24 h. La miscela è stata versata in acqua ed è stata estratta con Et_2O. Gli estratti organici sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (5-20% CH_2Cl_2/esani) per dare metil 4-bromo-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilato (2,9 g, 22%), MS: 389 $[M+1]^+$.

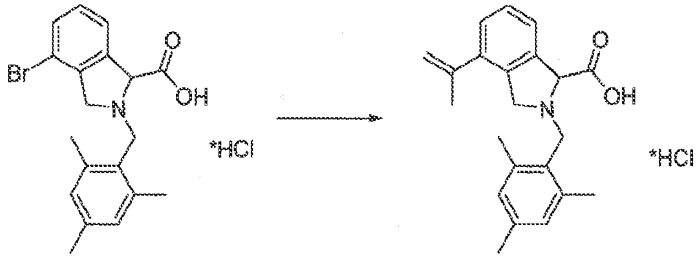
Passaggio 5: acido 4-bromo-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilico cloridrato



Metil 4-bromo-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilato (2,9 g, 7,4 mmoli) è stato combinato in una

miscela di metanolo (45 mL) e acqua (20 mL) contenenti sodio idrossido (900, mg, 22,5 mmoli). La risultante sospensione è stata riscaldata a 80 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata concentrata per rimuovere il metanolo. Acqua (50 mL) è stata aggiunta e la miscela è stata estratta con Et_2O. La fase acquosa è stata regolata a pH ~ 2 con 6N HCl ed è stata poi estratta con CH_2Cl_2. L'estratto è stato seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-5% metanolo/CH_2Cl_2) e poi sottoposta a HPLC preparativa (10-100% acetonitrile/acqua con 0,05 mM di acido trifluoroacetico) per dare il prodotto desiderato come sale di acido trifluoroacetico. Il materiale è stato sciolto in metanolo (30 mL) e è stato trattato con HCl (1M, 10 mL). La miscela è stata poi concentrata ad essiccazione. Il solido è stato sospeso in CH_2Cl_2 (15 mL), sonicato per 10 min e filtrato. Il solido è stato lavato con Et_2O e esani, e seccato per dare acido 4-bromo-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilico cloridrato (1,5 g, 49%). ^{1}H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J*= 10,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), MS: 375 $[M+1]^+$.

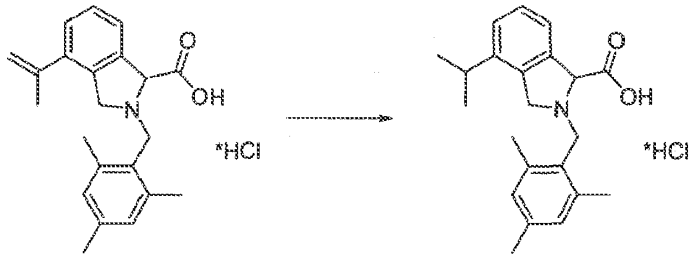
Passaggio 6: acido 4-isopropenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato



Acido 4-Bromo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato (374 mg, 0,914 mmoli), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (269 mg, 1,60 mmoli) e cesio carbonato (652 mg, 2,00 mmoli) in diossano (9 mL) e acqua (900 µL) sono stati degassati con una corrente di azoto per 1 min prima di aggiungere dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (73 mg, 0,10 mmoli). La miscela di reazione è stata degassata con una corrente di azoto per 1 min e la miscela è stata agitata a 120 °C per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 4-isopropenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-

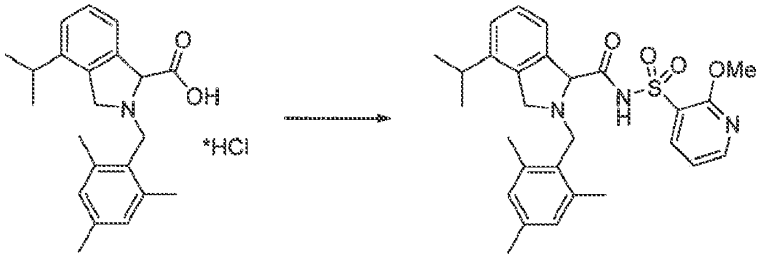
carbossilico cloridrato (180 mg, 48%). ESI-MS *m*/*z* calc. 335,2, osservato 336,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,53 min (corsa di 1 min).

Passaggio 7: acido 4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato



Una miscela di acido 4-(prop-1-en-2-il)-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilico cloridrato (43 mg, 0,12 mmoli) e 10% palladio su carbone (5 mg, 0,005 mmoli) in metanolo (3 mL) è stata agitata sotto un'atmosfera di idrogeno per 5 h. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico cloridrato (28 mg, 65%) come un solido incolore. ESI-MS *m*/*z* calc. 337,2, osservato 338,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,55 min (corsa di 1 min).

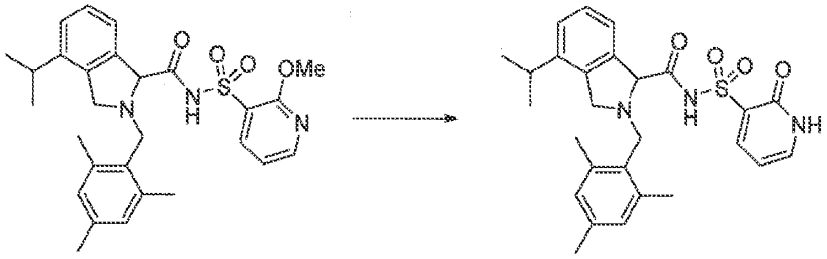
Passaggio 8: 4-isopropil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 218)



Una miscela di acido 4-isopropil-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossilico cloridrato (28 mg, 0,075 mmoli) e sodio carbonato (24 mg, 0,22 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) è stata degassata con una corrente di azoto per 1 min prima di aggiungere *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (34 mg, 0,090 mmoli). La miscela è stata degassata per 1 min e 2-metossipiridin-3-solfonammide (21 mg, 0,11 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La

miscela è stata degassata per 1 min prima di essere agitata a temperatura ambiente per 17 h. La miscela di reazione è stata filtrata e sottoposta a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 4-isopropil-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 218) (16 mg, 42%). ESI-MS *m*/*z* calc. 507,2, osservato 508,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,68 min (corsa di 1 min).

Passaggio 9: 4-isopropil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 103)



Una miscela di 4-isopropil-*N*-((2-metossipiridin-3-il)solfonil)-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossammide (16 mg, 0,032 mmoli) in acido acetico (1 mL) e HBr (46 µL di 33 %p/v, 0,19 mmoli) (in acido acetico) è stata agitata a 50 °C per 1 h. Il solvente è stato evaporato e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare 4-isopropil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 103) (12 mg, 69%). ESI-MS *m*/*z* calc. 493,2, osservato 494,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,44 min (corsa di 3 min).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-4-etil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 30),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-4-fenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 508),

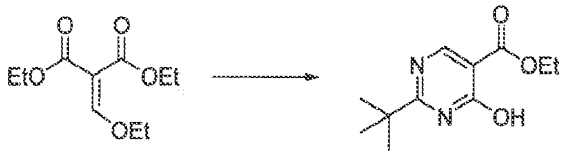
N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-4-fenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 427),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 554), e

N-(3-amminofenil)solfonil4-isopropil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 299).

PREPARAZIONE 30: acido 2-(*terz*-butil)-4-(mesitilossi)pirimidina-5-carbossilico

Passaggio 1: etil 2-(*terz*-butil)-4-idrossipirimidina-5-carbossilato



In EtOH (40 mL) è stata posta *t*-butilcarbammidina cloridrato (3,71 g, 27,2 mmoli). Una soluzione di NaOEt (21% in EtOH, 8,80 g, 27,2 mmoli) è stata aggiunta e la risultante miscela è stata agitata 15 min a temperatura ambiente. Dietil etossimetilenemalonato (5,87 g, 27,2 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 1 h e poi il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sciolto in acqua (100 mL) e il pH regolato a 3-4 con $NaHSO_4$ (1M). Il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con acqua (50 mL) e seccato. Il filtrato e i lavaggi sono stati combinati ed estratti con etil acetato (2 x 150 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su Na_2SO_4, filtrati e concentrati. Il residuo più il solido raccolto durante filtrazione sono stati sottoposti a cromatografia su colonna su gel di silice, eluita con CH_2Cl_2/esani/metanolo (50/50/0 fino a 45/45/10) per dare etil 2-(*terz*-butil)-4-idrossipirimidin-5-carbossilato (2,85 g, 60%), ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

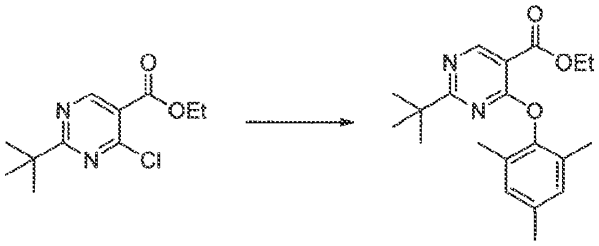
Passaggio 2: etil 2-(*terz*-butil)-4-cloropirimidina-5-carbossilato



A 0 °C, Et_3N (1,1 mL) è stato aggiunto a $POCl_3$ (32 mL), seguito dall'aggiunta di etil 2-*terz*-butil-4-idrossipirimidina-5-carbossilato (3,70 g, 16,5 mmoli). La miscela è stata agitata a 40 °C per 1 h e l'eccesso di $POCl_3$ è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stata cautamente versato su ghiaccio (400 mL) ed è stato estratto con CH_2Cl_2. L'estratto è stato lavato con $NaHCO_3$ e acqua, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il materiale

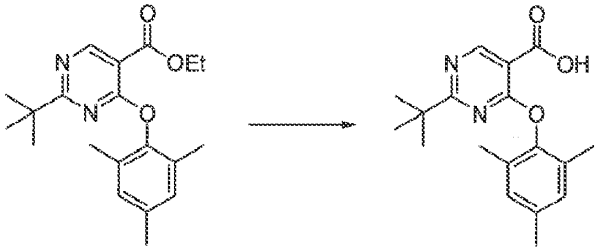
grezzo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (10-90% CH_2Cl_2/esani) per dare etil 2-(*terz*-butil)-4-cloropirimidina-5-carbossilato (3,8 g, 95%) come un liquido. $(M+1)^+$ = 243,4.

Passaggio 3: 2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossilato



2,4,6-Trimetilfenolo (2,10 g, 15,4 mmoli) e sodio idruro (60%, 690 mg, 17,3 mmoli) sono stati combinati in una miscela anidra di *N*,*N*-dimetilformammide (20 mL) e tetraidrofurano (2 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 min sotto un'atmosfera di azoto. Etil 2-*terz*-butil-4-cloropirimidina-5-carbossilato (3,80 g, 15,7 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata poi lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato. Lo strato di etil acetato è stato lavato tre volte con acqua, seccate su solfato di sodio, filtrato e concentrato. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-30% etil acetato/esani) per dare etil 2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossilato (3,1 g, 58%) come un liquido. ESI-MS *m*/*z* 351 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H).

Passaggio 4: acido 2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossilico



Etil 2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossilato (3,1 g, 9,1 mmoli) è stato combinato in una miscela di metanolo (25 mL) e acqua (30 mL) contenenti sodio idrossido (1,2 g, 30 mmoli). La risultante sospensione è stata riscaldata a 60 °C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e

è stata resa acida con 6M acido cloridrico. Il risultante precipitato è stato filtrato, lavato con acqua e seccato per dare acido 2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossilico (2,2 g, 77%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* 315 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,11 (s, 9H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-2-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)pirimidina-5-carbossammide (Composto 68).

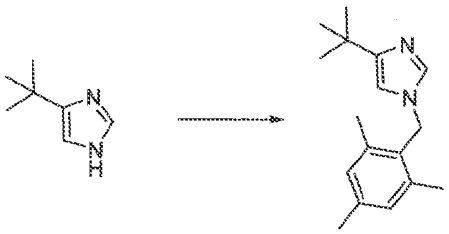
PREPARAZIONE 31: acido 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo-2-carbossilico

Passaggio 1: 4-*terz*-butil-1*H*-imidazolo



Una miscela di 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-one (2,00 g, 11,2 mmoli) in formammide (10 mL) è stata riscaldata tra 160-180° C in una provetta sigillata dotata di un meccanismo di rilascio di pressione di sicurezza per 5 h. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata versata in 10% bicarbonato di sodio acquoso (30 mL). La soluzione è stata estratta con diclorometano (2 x 30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con 10% potassio carbonato, salamoia, seccati su Na_2SO_4, filtrati e concentrati a pressione ridotta per fornire 4-*terz*-butil-1*H*-imidazolo (1,37 g, 99%) come un olio. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 9H), 6,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 9,63 (s largo, 1H).

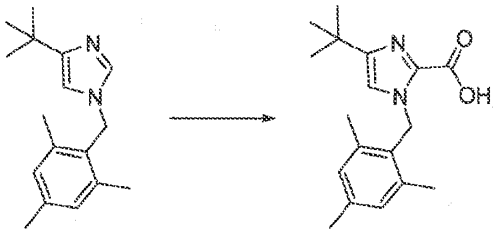
Passaggio 2: 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo



A 4-*terz*-butil-1*H*-imidazolo (1,37 g, 11,0 mmoli) e cesio carbonato (7,20 g, 22,0 mmoli) in acetonitrile (24 mL) è stato aggiunto 2-(bromometil)-1,3,5-trimetil benzene (1,58 g, 9,38 mmoli). La risultante sospensione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Eptano (10 mL) è stato aggiunto alla miscela di reazione prima

di essere filtrata attraverso un panello di silice e lavata con una miscela 1:1 di etil acetato:eptano. L'eluente è stato concentrato per fornire 4-terz-butil-1-((2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo (1,47g, 52%) come un olio. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ1,15 (s, 9H), 2,26 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

Passaggio 3: acido 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo-2-carbossilico



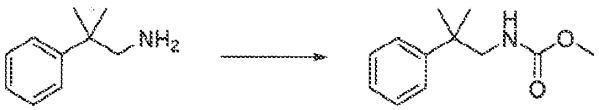
Ad una soluzione di 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo (1,40 g, 5,46 mmoli) in THF anidro (40 mL) è stato aggiunto *n*-BuLi (2,5 M, 2,62 mL, 6,55 mmoli) a - 78 °C. La miscela di reazione è stata agitata a -78 °C per 1H. Un pezzo di ghiaccio secco è stato aggiunto in una porzione a -78 °C. La soluzione è stata agitata per 20 min a -78 °C, e poi la miscela di reazione è stata lasciata arrivare a temperatura ambiente ed è stata agitata sotto un'atmosfera di CO_2 per 2 h. La miscela è stata spenta con acqua (50 mL) e 1N HCl (7 ml) e poi agitata per 10 min. La miscela è stata estratta con etil acetato (100 mL). Lo strato organico è stato separato dalla fase acquosa e poi concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato triturato con CH_2Cl_2, concentrato, e poi triturato nuovamente con metil *terz*-butil etere. Il solido è stato lavato con metil *terz*-butil etere e seccato a pressione ridotta per fornire 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-imidazolo (588 mg, 34%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,23 (s, 9H), 2,16 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,91 (s, 2H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]imidazolo-2-carbossammide (Composto 255).

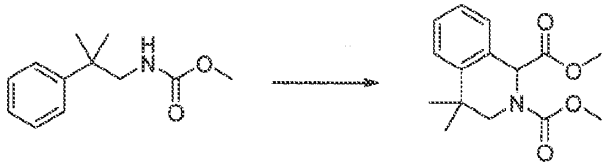
PREPARAZIONE 32: acido 4,4-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-diidroisochinolin-1-carbossilico

Passaggio 1: metil (2-metil-2-fenilpropil)carbammato



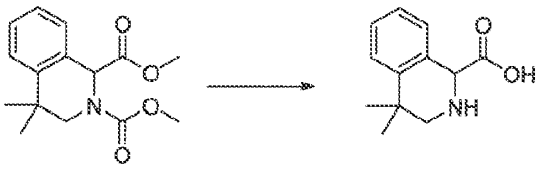
Metil cloroformiato (518 µL, 6,70 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-metil-2-fenil-propan-1-ammina (1,00 g, 6,70 mmoli) e piridina (813 µL, 10,1 mmoli) in CH_2Cl_2 (25 mL) a 0 °C. La miscela è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 1 h prima di essere spenta con 1N HCl. La miscela è stata lavata con 1N HCl (2 x 25 mL), salamoia, seccata su solfato di sodio, filtrata e concentrata per dare metil (2-metil-2-fenilpropil)carbammato (911 mg, 66%). ESI-MS *m/z* calc. 207,1, osservato 208,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,54 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: acido 2-metossicarbonil-4,4-dimetil-1,3-diidroisochinolin-1-carbossilico



Metil (2-metil-2-fenilpropil)carbammato (911 mg, 4,40 mmoli) è stato sospeso in acido acetico (15 mL) e H_2SO_4 (5 mL). La miscela è stata raffreddata a 0 °C prima che acido ossaldeidico idrato (679 mg, 7,37 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente per 1 ora ed è stata agitata a temperatura ambiente per altre 2 h. La miscela di reazione è stata versata in ghiaccio e la miscela è stata estratta con etil acetato (3 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati per dare acido 2-(metossicarbonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-carbossilico (1,1 g, 79%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 - 7,17 (m, 3H), 5,66 (d, *J* = 35,8 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 94,9 Hz, 4H), 3,33 (s, 1H), 1,28 (d, *J* = 51,5 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 263,1, osservato 264,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,27 min (corsa di 3 min).

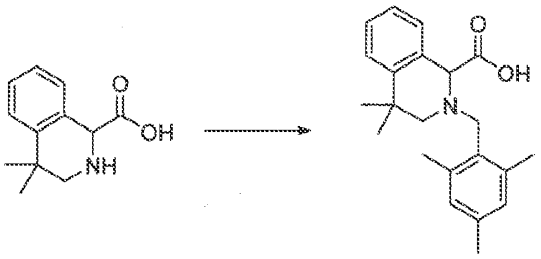
Passaggio 3: acido 4,4-dimetil-2,3-diidro-1*H*-isochinolin-1-carbossilico



Iodo(trimetil)silano (254 µL, 1,78 mmoli) è stato aggiunto a acido 2-metossicarbonil-4,4-dimetil-1,3-diidroisochinolin-1-carbossilico (412 mg, 1,49 mmoli) in cloroformio (10 mL). La miscela è stata riscaldata a 65

°C per 2 h. Altro iodo(trimetil)silano (254 µL, 1,78 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65 °C per 2 h. La miscela di reazione è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 4,4-dimetil-2,3-diidro-1*H*-isochinolin-1-carbossilico (261 mg, 85%). ESI-MS *m*/*z* calc. 205,1, osservato 206,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,27 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: acido 4,4-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-diidroisochinolin-1-carbossilico

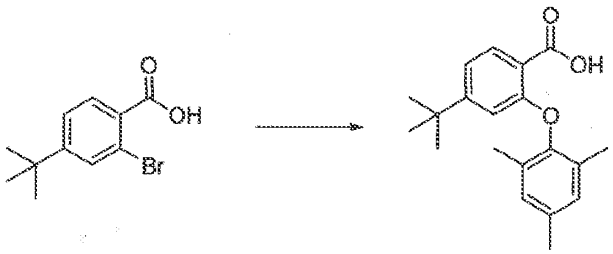


Una sospensione di acido 4,4-dimetil-2,3-diidro-1*H*-isochinolin-1-carbossilico (260 mg, 1,27 mmoli) e KOH (213 mg, 3,80 mmoli) in isopropanolo (1,6 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 20 min, 2-(Clorometil)-1,3,5-trimetilbenzene (235 mg, 1,39 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per 3 h. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 4,4-dimetil-2-(2,4,6-trimetilbenzil)-1,2,3,4-tetaidroisochinolin-1-carbossilico. ESI-MS *m*/*z* calc. 337,2, osservato 338,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,42 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4,4-dimetil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-diidroisochinolin-1-carbossammide (Composto 140).

PREPARAZIONE 33: acido 4-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)benzoico

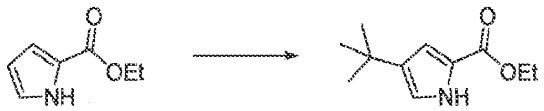


Una miscela di acido 2-bromo-4-*terz*-butil-benzoico (500 mg, 1,95 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (397 mg, 2,92 mmoli), Cs_2CO_3 (1,27 g, 3,89 mmoli), $Cu(OTf)_2$ (49 mg, 0,097 mmoli) e toluene (10 mL) è stata combinata in una fiala per microonde prima di essere sigillata e riscaldata a 125 °C per 4 h. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata ripartita tra etil acetato (50 mL) e acqua (50 mL). Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato reso acido per aggiunta di 1N HCl. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2 x 30 mL). Le fasi organiche combinate sono state seccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-3% metanolo/CH_2Cl_2) per dare acido 4-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)benzoico (250 mg, 39%) come un solido bianco. ESI-MS *m/z* calc. 312,2, osservato 313,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,14 min (corsa di 3 min), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,10 (s, 9H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente: *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)benzammide (Composto 224) e *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)benzammide (Composto 102).

PREPARAZIONE 34: acido 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilico

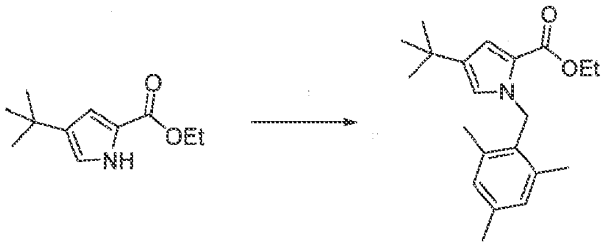
Passaggio 1: etil 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato



Ad una soluzione di gallio tricloruro (4,00 g, 22,7 mmoli) in disolfuro di carbonio (30 mL) a temperatura ambiente sono stati aggiunti etil pirrolo-2-carbossilato (2,87 g, 20,6 mmoli) e 2-cloro-2-metilpropano (2,50 mL, 23,0 mmoli). La miscela è stata poi riscaldata a riflusso per 45 min. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata versata su una miscela di ghiaccio e 1N HCl. Lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano. Lo strato organico è stato lavato con $NaHCO_3$ saturo, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-10% etil acetato/eptani) per dare 4-*terz*-butil-1*H*-pirrolo-2-carbossilato (260 mg, 7%), etil 5-*terz*-butil-1*H*-pirrolo-2-

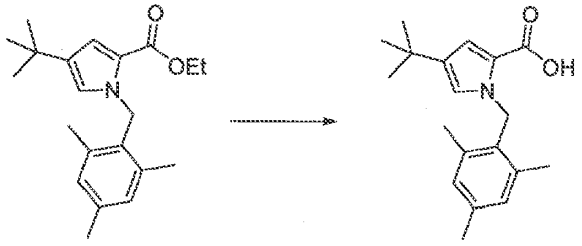
carbossilato (2,1 g, 52%) e etil 3,5-di-*terz*-butil-1*H*-pirrolo-2-carbossilato (352 mg, 7%) ciascuno isolato come solidi bianchi. Etil 4-*terz*-butil-1*H*-pirrolo-2-carbossilato: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,30 (q, *J* = 7,1 *H*z, 2H), 6,76 (dd, J = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,3, 1,9 Hz, 1H), 8,83 (s largo, 1H).

Passaggio 2: etil 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilato



Sodio idruro (24 mg come una dispersione al 60% in olio minerale, 0,60 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di etil 4-*terz*-butil-1*H*-pirrolo-2-carbossilato (0,10g, 0,51 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (3 mL) a 0 °C. La miscela è stata lasciata in agitazione a 0 °C per 5 min prima di essere agitata a temperatura ambiente per 30 min. 2,4,6-Trimetilbenzil bromuro (0,12 g, 0,55 mmoli) è stato aggiunto in porzioni e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 20 h. La miscela di reazione è stata spenta a 0 °C con NH4Cl acquoso saturo (4 mL). La miscela è stata estratta con etil acetato (80 mL) e lo strato organico è stato lavato con salamoia (2 x 30 mL) e acqua (30 mL), seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-15% etil acetato/eptani) per dare 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilato (161 mg, 98%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 2,1,1H).

Passaggio 3: acido 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilico



Ad una soluzione di etil 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilato (97 mg, 0,29 mmoli) in metanolo (6,3 mL) a temperatura ambiente è stata aggiunta una soluzione 1,0 N di NaOH (5,5 mL) e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 4 ore. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con acqua (40 mL). Il pH è stato regolato a 4-5 usando 1,0 N HCl e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (120 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x 40 mL), seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il solido è stato triturato con dietil etere per fornire acido 4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-pirrolo-2-carbossilico (74 mg, 84%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 2,21 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo-2-carbossammide (Composto 242) e *N*-(3-amminofenil)solfonil-4-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo-2-carbossammide (Composto 195).

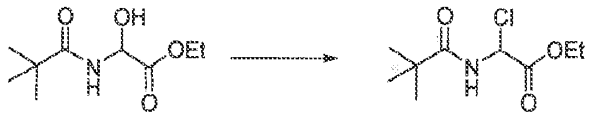
PREPARAZIONE 35: acido 2-(*terz*-butil)-5-(2,4,6-trimetilbenzil)ossazolo-4-carbossilico

Passaggio 1: etil 2-idrossi-2-pivalammidoacetato



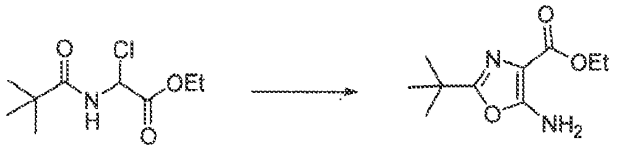
Acido acetico (2,61 g, 44,5 mmoli) è stato aggiunto ad una sospensione di trimetilacetammide (9,00 g, 89,1 mmoli) e etil gliossilato (50% in toluene, 27,6 g, 133 mmoli) in THF (60 mL). La miscela è stata riscaldata a riflusso per 16 h prima di essere raffreddata e concentrata ad essiccazione. Il residuo è stato trattato con eptani e dietil etere (rapporto 10:1, 110 mL) per dare un precipitato che è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato per dare etil 2-idrossi-2-pivalammidoacetato (16,8 g) come un olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (s, 9H), 2,27- 1,35 (m, 3H), 3,63 - 3,75 (m, 1H), 4,20 - 4,36 (m, 2H), 5,50 - 5,60 (m, 1H), 6,65 (s largo, 1H). Analisi LC-MS: $(M+1)^+$ = 204,1.

Passaggio 2: etil 2-cloro-2-pivalammidoacetato



Tionil cloruro (28,6 g, 242 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di etil 2-idrossi-2-pivalammidoacetato (18,6 g, 80,8 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) in CH_2Cl_2 (100 mL) a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h prima di essere concentrata ad essiccazione per dare etil 2-cloro-2-pivalammidoacetato (20 g, 64%) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (s, 9H), 1,29 - 1,37 (m, 3H), 4,20 - 4,36 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 9,8, 1H), 6,85 (s largo, 1H).

Passaggio 3: etil 5-ammino-2-(*terz*-butil)ossazolo-4-carbossilato



Dietilalluminio cianuro (IN in toluene, 76,6 mL, 76,7 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di etil 2-cloro-2-(2,2-dimetilpropanamido)acetato (11,3 g, 2,71 mmoli) in THF (110 mL) a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h prima che NH4Cl acquoso saturo (4 mL) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è stata filtrata attraverso Celite e il filtrato è stato estratto con etil acetato (200 mL). Lo strato organico è stato lavato con salamoia, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (50% etil acetato/eptano) per dare etil 5-ammino-2-*terz*-butil-1,3-ossazolo-4-carbossilato (3,21 g, 30%) come un solido giallo, ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (s, 9H), 1,33 - 1,38 (m, 3H), 4,28 - 4,38 (m, 2H), 5,42 (s largo, 2H). Analisi LC-MS: $[M+H]^+$ = 213,1.

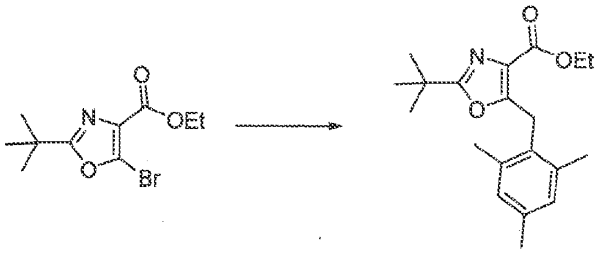
Passaggio 4: etil 5-bromo-2-(*terz*-butil)ossazolo-4-carbossilato



Una miscela di etil 5-ammino-2-*terz*-butil-1,3-ossazolo-4-carbossilato (1,50 g, 7,06 mmoli) e $CuBr_2$ (1,59 g, 7,12 mmoli) in acetonitrile (25 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h seguito da aggiunta di *terz*-butil nitrito (0,94 g, 9,2 mmoli). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h, e poi riscaldata a 65 °C per 2,5 h. Salamoia è stata aggiunta alla miscela di reazione ed essa è stata estratta con dietil etere (200 mL). Lo strato organico è stato lavato con salamoia addizionata di alcune gocce di 1N HCl, seccato su Na_2SO_4, filtrato e

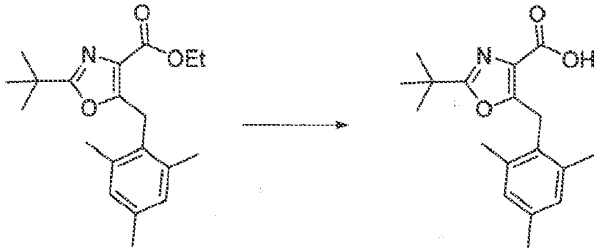
concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (15% etil acetato/esani) per dare etil 5-bromo-2-*terz*-butil-1,3-ossazolo-4-carbossilato (1,31 g, 56%) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 - 1,23 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 4,38 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H). Analisi LC-MS: $(M+1)^+$ = 276,0.

Passaggio 5: etil 2-(*terz*-butil)-5-(2,4,6-trimetilbenzil)ossazolo-4-carbossilato



Una miscela di etil 5-bromo-2-*terz*-butil-1,3-ossazolo-4-carbossilato (1,15 g, 4,18 mmoli), $Pd(OAc)_2$ (0,09 g, 0,4 mmoli) e ^{1}BuP-HBF_4 (0,24 g, 0,83 mmoli) in THF (10 mL) è stato evacuato e nuovamente riempito con N_2 tre volte. La miscela è stata raffreddata a 0 °C e (2,4,6-trimetilbenzil)zinc(II) bromuro (1M in THF, 8,36 mL, 8,36 mmoli) è stato aggiunto lentamente. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed essa è stata agitata per 16 h. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (15% etil acetato/eptani) per dare etil 2-*terz*-butil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-ossazolo-4-carbossilato (0,48 g, 31%) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (s, 9H), 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 4,35 (s, 2H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H). Analisi LC-MS: $(M+1)^+$ = 300,2.

Passaggio 6: acido 2-(*terz*-butil)-5-(2,4,6-trimetilbenzil)ossazolo-4-carbossilico



Una miscela di etil 2-*terz*-butil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-ossazolo-4-carbossilato (0,48 g, 1,5 mmoli) e $LiOH,H_2O$ (0,30 g, 7,3 mmoli) in THF (4 mL) e acqua (4 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata diluita con etil acetato (150 mL) il pH è stato regolato a circa 4 usando acido citrico al 5%. Lo

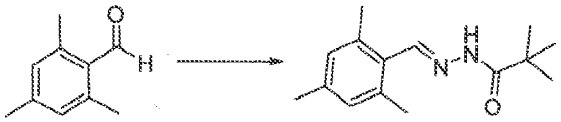
strato organico è stato lavato con salamoia, seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato. Il residuo è stato triturato con dietil etere e esani (8:1, 9 mL) per dare acido 2-*terz*-butil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-ossazolo-4-carbossilico (0,33 g, 75%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 81,28 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 4,37 (s, 2H), 6,85 (s, 2H). Analisi LC-MS: $(M+1)^+$ = 302,2.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-2-*terz*-butil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]ossazolo-4-carbossammide (Composto 360).

PREPARAZIONE 36: litio 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato

Passaggio 1: 2,2-dimetil-*N'*-[(1*E*)-2,4,6-trimetilfenil)metilidene]-propanoidrazide



Ad una soluzione di 2,4,6-trimetilbenzaldeide (2,96 g, 20,0 mmoli) in 1,2-dicloroetano (16 mL) a temperatura ambiente è stato aggiunto acido 2,2-dimetilpropionico idrazide (2,32 g, 20,0 mmoli) e la miscela è stata agitata per 2 h a temperatura ambiente durante cui si formava un precipitato bianco. Dietil etere (30 mL) è stato aggiunto per facilitare la precipitazione e l'agitazione è stata proseguita per 1 h. Filtrazione in un imbuto a fritta, seguita da lavaggio dei solidi con dietil etere (30 mL) e essiccazione sotto alto vuoto forniva 2,2-dimetil-*N'*-[(1*E*)-2,4,6-trimetilfenil)metilidene]propanoidrazide (4,33 g, 88%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1,33 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 2,45 (s, 6H), 6,87 (s, 2H), 8,52 (s largo, 1H), 8,61 (s largo, 1H), $(M+1)^+$ = 247,2.

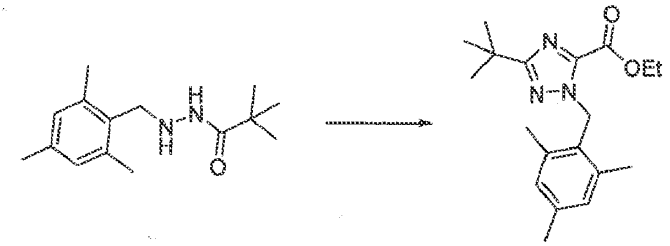
Passaggio 2: 2,2-dimetil-*N'*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-propanoidrazide



Ad una soluzione di 2,2-dimetil-*N'*-[(1*E*)-2,4,6-trimetilfenil)metilidene]-propanoidrazide (4,33 g, 17,6 mmoli) in metanolo (90 mL) è stato aggiunto 10% palladio su carbone (base secca, 230 mg, 0,21 mmoli). La miscela di reazione è stata spurgata con idrogeno (3 cicli di vuoto/idrogeno) poi agitata a temperatura ambiente per 2 h sotto un'atmosfera di idrogeno. La miscela di reazione è stata filtrata su Celite, lavata con metanolo e concentrata

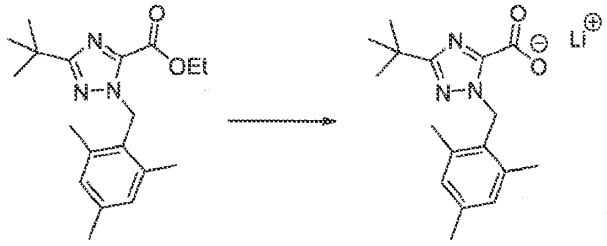
a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-35% etil acetato/eptani) per dare 2,2-dimetil-*N*'-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]propanoidrazide (3,76 g, 86%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 3,97 (s, 2H), 4,59 (s largo, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,14 (s largo, 1H), $(M+1)^+$ = 249,2.

Passaggio 3: etil 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato



Trietilossonio tetrafluoroborato (3,42 g, 18,0 mmoli) è stato aggiunto in porzioni ad una soluzione di etil tiossamato (2,28 g, 17,1 mmoli) in CH_2Cl_2 (35 mL). La risultante miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 20 h. La miscela è stata poi raffreddata a 0 °C, e una soluzione di 2,2-dimetil-*N*'-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]propanoidrazide (4,48 g, 18,0 mmoli) e trietilammina (2,5 mL, 18 mmoli) in CH_2Cl_2 (20 mL) è stata aggiunta lentamente, seguita da un'altra porzione di trietilammina (1,3 mL, 9,0 mmoli). La miscela di reazione è stata poi riscaldata a riflusso per 20 h. La miscela grezza è stata concentrata a pressione ridotta e il risultante olio giallo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-40% etil acetato/eptani) per dare un solido. Separazione cromatografica in fase inversa con miscele di 40% fino a 95% CH_3CN in acqua contenenti 0,1% acido formico forniva etil 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato (620 mg, 11%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (s, 9H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 4,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), $(M+1)^+$= 330,2.

Passaggio 4: litio 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato

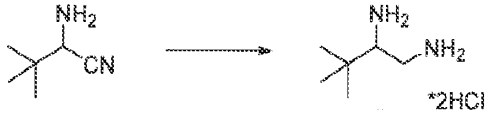


Ad un pallone contenente etil 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato (110 mg, 0,33 mmoli) e LiOH monoidrato (17 mg, 0,40 mmoli) sono stati aggiunti in successione THF (2 mL) e acqua (1 mL) seguiti da una goccia di metanolo. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. I composti volatili (perlopiù THF e metanolo) sono stati rimossi a pressione ridotta, poi la miscela è stata congelata in un bagno di ghiaccio secco/acetone e liofilizzata per dare litio 3-*terz*-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1*H*-1,2,4-triazolo-5-carbossilato (98 mg, 95%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 5,73 (s, 2H), 6,82 (s, 2H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente: *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,2,4-triazolo-3-carbossammide (Composto 261).

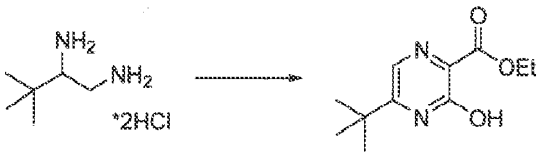
PREPARAZIONE 37: acido 5-(*terz*-butil)-3-(mesitilossi)pirazina-2-carbossilico

Passaggio 1: 3,3-dimetilbutan-1,2-diammina dicloridrato



Una miscela di 2-ammino-3,3-dimetil-butirronitrile cloridrato (2,94 g, 20,0 mmoli), HCl (sat, in EtOH, 10 mL), PtO_2 (600 mg) e metanolo (200 mL) a temperatura ambiente è stata trattata con idrogeno (50 psi) per 18 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un panello di Celite e il filtrato è stato evaporato per dare 3,3-dimetilbutan-1,2-diammina dicloridrato come un solido bianco (3,9 g, 79%).

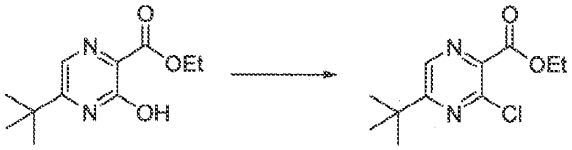
Passaggio 2: etil 5-(*terz*-butil)-3-idrossipirazina-2-carbossilato



Una miscela di 3,3-Dimetil-butan-1,2-diammina dicloridrato (3,9 g, 21 mmoli), acido 2-osso-malonico dietil estere (3,45 mL, 22,7 mmoli), Et_3N (5,8 mL, 41 mmoli) e EtOH (400 mL) è stata riscaldata a riflusso per 20 h. Tutti i composti volatili sono stati rimossi e il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-30% etil acetato/esani) (0/100 fino a 30/70) per dare etil 5-(*terz*-butil)-3-idrossipirazina-2-carbossilato

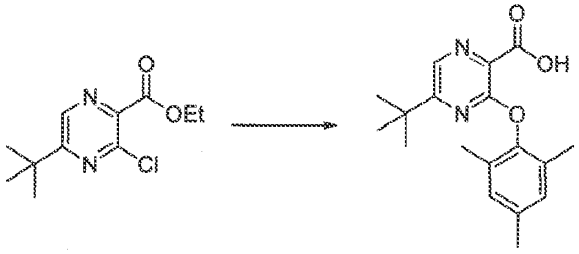
(0,59 g, 13%) come un olio appiccicoso, che solidificava nel tempo. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 4,55 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H).

Passaggio 3: etil 5-(*terz*-butil)-3-cloropirazina-2-carbossilato



Una miscela di etil 5-(*terz*-butil)-3-idrossipirazina-2-carbossilato (590, mg, 2,63 mmoli) e $POCl_3$ (10 mL) è stata riscaldata a riflusso per 5 h. L'eccesso di $POCl_3$ è stato rimosso a pressione ridotta e il residuo è stato ripartito tra etil acetato e aq. $NaHCO_3$ (pH regolato a ~ 6 per aggiunta di sodio carbonato). La fase organica è stata separata, seccata su Na_2SO_4, filtrata e concentrata. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-30% etil acetato/esani) per dare etil 5-(*terz*-butil)-3-cloropirazina-2-carbossilato (90 mg, 14%), ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H).

Passaggio 4: acido 5-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)pirazina-2-carbossilico



2,4,6-Trimetilfenolo (51 mg, 0,38 mmoli) e sodio idruro (18 mg, 0,45 mmoli) sono stati combinati in N,N-dimetilformammide anidra (3 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 min sotto un'atmosfera di azoto. Etil 5-*terz*-butil-3-cloropirazina-2-carbossilato (90, mg, 0,37 mmoli) in tetraidrofurano (1 mL) è stato poi aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 1 h. A questa miscela è stata aggiunta acqua (1 mL) e NaOH (120 mg). La risultante miscela è stata agitata a 70 °C per 1 h ed è stata raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata trattata con HCl (1 M) a pH 3 e la miscela è stata estratta con etil acetato (3x). Gli estratti combinati sono stati concentrati a circa 1 mL (*N*,*N*-dimetilformammide

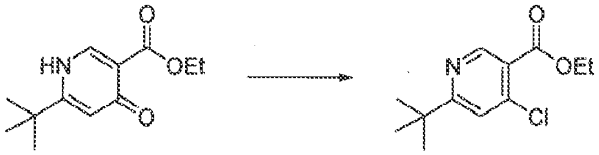
presente). Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare acido 5-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)pirazina-2-carbossilico (55 mg, 47%), ^{1}HNMR (250 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,11 (s, 9H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-3-(2,4,6-trimetilfenossi)pirazina-2-carbossammide (Composto 141).

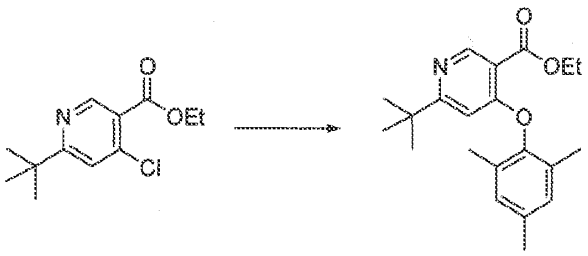
PREPARAZIONE 38: acido 5-(*terz*-butil)-3-(mesitilossi)pirazina-2-carbossilico

Passaggio 1: etil 6-(*terz*-butil)4-cloronicotinato



Una soluzione di etil 6-*terz*-butil-1,4-diidro4-ossopiridin-3-carbossilato (1,0 g, 4,5 mmoli) e fosforo ossicloruro (10 mL) è stata riscaldata a 110 °C per 1,5 h. La soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato raffreddato a 0 °C prima che acqua (20 mL) e sufficiente $NaHCO_3$ acquoso saturo venissero cautamente aggiunti per portare la miscela a pH di circa 8. La miscela è stata estratta con etil acetato (3x). Le fasi organiche combinate sono state seccate su $MgSO_4$, filtrate, e concentrate sotto vuoto per dare etil 6-(*terz*-butil)-4-cloronicotinato (0,80 g, 73%) come un olio marrone. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 1,36 (m, 12H). LC-MS: $(M+1)^+$ = 242,2.

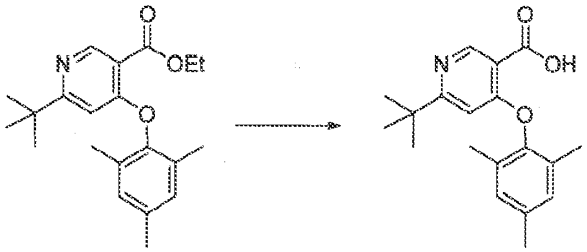
Passaggio 2: 6-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



Ad una soluzione di 2,4,6-trimetilfenolo (0,43 g, 3,1 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (4 mL) e THF (1 mL) è stato aggiunto lentamente 60% NaH (0,15 g, 3,9 mmoli). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 25 min prima che etil 6-(*terz*-butil)-4-cloronicotinato (0,74 g, 3,1 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione

è stata agitata a 60 °C per 1 h prima di essere raffreddata a temperatura ambiente e spenta aggiungendo acqua. La miscela è stata estratta con etil acetato (3x). Gli estratti organici combinati sono stati concentrati e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-20% etil acetato/esani) per dare etil 6-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (0,45 g, 43%) come un olio giallo chiaro. LC-MS: $(M+1)^+$ = 341,9.

Passaggio 3: acido 6-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico



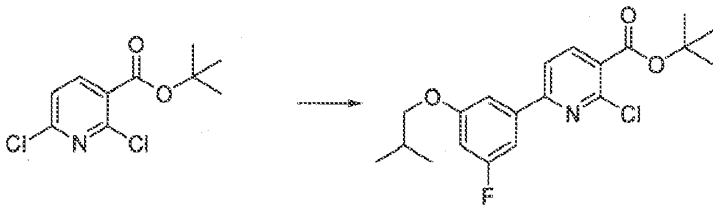
Una soluzione di 6-(*terz*-butil)-4-(mesitilossi)nicotinato (0,74 g, 2,2 mmoli) e sodio idrossido (0,21 g, 5,2 mmoli) in EtOH (2 mL) e acqua (1 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h. La reazione è stata concentrata e il residuo è stato acidificato con HCl concentrato a circa pH 3. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (etil acetato) per dare acido 6-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (0,38 g, 55%) come un solido bianco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9,22 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,22 (s, 9H). LC-MS: $(M+1)^+$ = 314,1.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-4-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 338).

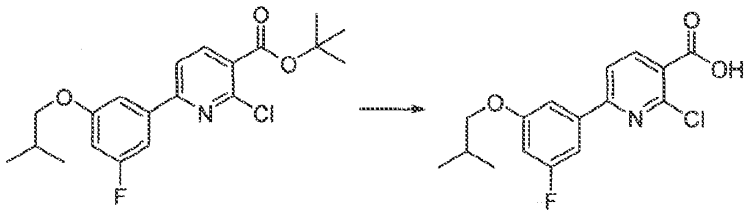
PREPARAZIONE 39: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 368) e *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289)

Passaggio 1: *terz*-butil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato



terz-Butil 2,6-dicloropiridin-3-carbossilato (15,0 g, 60,5 mmoli) e acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (13,46 g, 63,48 mmoli) sono stati combinati e completamente sciolti in etanolo (150 mL) e toluene (150 mL). Una sospensione di sodio carbonato (19,23 g, 181,4 mmoli) in acqua (30 mL) è stata aggiunta. Tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (2,096 g, 1,814 mmoli) è stato aggiunto sotto azoto. La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a 60 °C per 16 ore. I composti volatili sono stati rimossi a pressione ridotta. I restanti solidi sono stati ripartiti tra acqua (100 mL) e etil acetato (100 mL). Lo strato organico è stato lavato con salamoia (1× 100 mL), seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il materiale è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice su una colonna da 330 grammi di gel di silice, gradiente di 0 fino a 20% etil acetato in esani. Il materiale è stato nuovamente purificato su una colonna di 220 grammi di gel di silice, 100% esano isocratico per 10 minuti, poi un gradiente di 0 fino a 5% etil acetato in esani per dare *terz*-butil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (18,87 g, 49,68 mmoli, 82,2%) è stato ottenuto come un olio incolore ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 10,8,2,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,3 Hz, 9H), 1,00 (t, J = 5,5 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 379,13504, osservato 380,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,57 minuti.

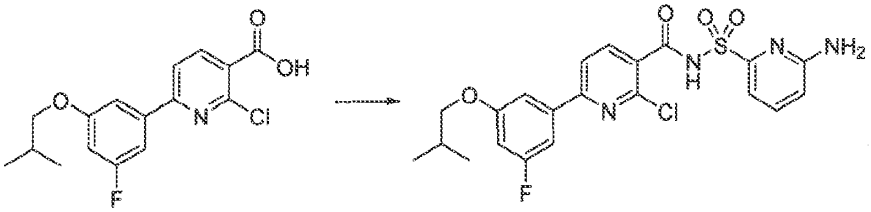
Passaggio 2: acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico



terz-Butil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (18,57 g, 48,89 mmoli) è stato sciolto in diclorometano (200 mL). Acido trifluoroacetico (60 mL, 780 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata agitata a 40 °C per 2 ore. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e ripresa in etil acetato (100 mL). Essa è stata lavata con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio (1× 100 mL) e salamoia (1× 100 mL), seccata su solfato di sodio, filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato sospeso in etil acetato (75

mL) e lavato con HCl acquoso (1 N, 1× 75 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il restante solido (17,7 g) è stato agitato come un impasto in diclorometano (35 mL) a 40 °C per 30 minuti. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, il restante impasto è stato filtrato, e poi risciacquato con diclorometano freddo per dare acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (11,35 g, 35,06 mmoli, 72%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,76 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,00 (dt, *J* = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 323,1, osservato 324,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,96 minuti.

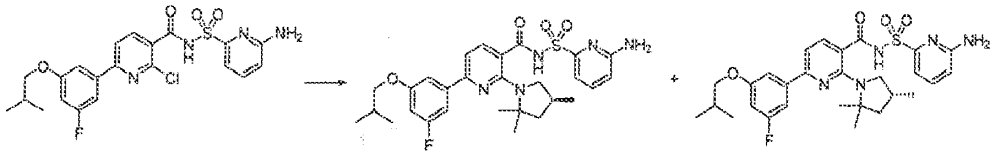
Passaggio 3: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



Acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (3,00 g, 9,27 mmoli) è stato sciolto in *N*,*N*-dimetilformammide (30,00 mL), e 1,1'-carbonildiimidazolo (2,254 g, 13,90 mmoli) è stato aggiunto alla soluzione. La soluzione è stata lasciata in agitazione a 65 °C per 1 ora. In un pallone separato, sodio idruro (444,8 mg, 11,12 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di 6-amminopiridin-2-solfonammide (1,926 g, 11,12 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (15,00 mL). Questa miscela è stata agitata per un'ora prima di essere aggiunta alla precedente miscela di reazione. La miscela di reazione finale è stata agitata a 65 °C per 15 minuti. I composti volatili sono stati rimossi a pressione ridotta. L'olio rimanente è stato ripreso in etil acetato e lavato con HCl acquoso (1 N, 1× 75 mL) e salamoia (3x 75 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il solido bianco rimanente (4,7 g) è stato completamente sciolto in isopropanolo (120 mL) in un bagno di acqua a 85 °C. La soluzione incolore è stata lasciata raffreddare lentamente a temperatura ambiente con lenta agitazione per 16 ore. I solidi cristallini che si erano formati sono stati raccolti mediante filtrazione sotto vuoto, e poi risciacquati con isopropanolo freddo (50 mL). Per

essiccazione, *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (3,24 g, 6,765 mmoli, 73%) è stata ottenuta come un solido bianco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (dt, *J* = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (dp, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,02 (dd, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 6H).

Passaggio 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289) e *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



N-[(6-Ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (309 mg, 0,645 mmoli) è stata sciolta in dimetilsolfossido (3,708 mL) e potassio carbonato (445,9 mg, 3,226 mmoli) è stato lentamente aggiunto, seguito da 2,2,4-trimetilpirrolidina (146,0 mg, 1,290 mmoli). La miscela di reazione è stata sigillata e riscaldata a 150 °C per 72 ore. La reazione è stata raffreddata, diluita con acqua (50 mL), estratta 3 volte con 50 mL porzioni di etil acetato, lavata con salamoia, seccata su solfato di sodio, filtrata e evaporata ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato sciolto in 2 mL di diclorometano e purificato mediante su gel di silice usando un gradiente di 0 fino a 80% etil acetato in esani. Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AD-H (250 x 4,6 mm), 5µm usando 25% isopropanolo con 1,0% dietilammina in CO_2 ad una portata di 3,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati, diluiti con etil acetato (3 mL) e lavati con acido cloridrico acquoso 1N. Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e evaporati ad essiccazione per dare i composti puri come solidi gialli chiari.

Il primo composto ad eluire dalle condizioni SFC fornite sopra dava *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289) (Acido cloridrico (1)) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 1H),

7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,41 (dt, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dt, *J* = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (dq, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 2,24 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,06 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 555,2, osservato 556,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,76 minuti.

Il secondo composto ad eluire dalle condizioni SFC descritte sopra dava *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Acido cloridrico (1)) ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 15,49 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dt, *J* = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,23 (dd, *J* = 12,5,8,0 Hz, 1H), 2,17- 2,08 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 555,2, osservato 556,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,77 minuti. La stereochimica assoluta è stata confermata mediante cristallografia a raggi X.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 114),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 946),

N-[(6-ammino-4-metil-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1472),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fenilbutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1686),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(1-naftil)etilammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1769),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2-(o-tolil)azepan-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1772),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1794),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto

2275),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-[2-(trifluorometil)fenil]etossi]piridin-3-carbossammide (Composto 2501),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2-(1,3-benzossazol-2-il)fenossi]piridin-3-carbossammide (Composto 2544),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2-cicloesilcicloesil)ammino]piridin-3-carbossammide (Composto 2599),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fenil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 2615),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-metossi-4-metil-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1482),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-tetraidrofuran-3-ilsolfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1640),

N-ciclopropilsolfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1525),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-metossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1254),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 171),

N-[(6-Ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 233),

2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 321),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[(2,4-dimetil-3-piridil)ossi]piridin-3-carbossammide (Composto 460),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 353),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 355),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1354),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3,3,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 435),

6-(4-etossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 445),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,3R)-2,3-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 441),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(4-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1687),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonill-2-(2,2-dimetil-3-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(3-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1690),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(2-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1688),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-pirazol-1-ilpropossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1692),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-fenilbutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1689),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(2-piridil)propossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1693),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(3-piridil)propossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1691),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-fenilpropossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1694),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 464),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,4S)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 476),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[3-(2-piridil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 489),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(trifluorometil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1556),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-carbossammide (Composto 1635),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(trifluorometil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1550),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1420),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1536),

N-[(6-ammino-2--piridil)solfonil]-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1607),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-

carbossammide (Composto 1386),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(propil)ammino]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 500),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-metil-4-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 502),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 509),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3,3,5-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 520),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 521),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-propil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 522),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R,4S)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1362)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3S)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 557),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[3-(3,4-difluorofenil)-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 558),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 567),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[2-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 574),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.5]ottan-6-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 578),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-indolin-1-il-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 588),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-carbossammide (Composto 1638),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-carbossammide (Composto 1658),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 596),

N-[(6-ammino-5-idrossi-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1563),

N-[(6-ammino-5-idrossi-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1375),

N-[(6-ammino-5-benzilossi-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1588),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1593),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1444),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 597),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-3-fenil-pirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 601),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[4-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-

carbossammide (Composto 606),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-etil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 619),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-metil-3-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 625),

N-[(6-ammino-5-benzilossi-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1429),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 647),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 656),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 658),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-metil-2,3,3a,4,5,6,7,7a-ottaidroindol-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 675),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[3.1.1]eptan-3-il)-6-*terz*-butil-piridin-3-carbossammide (Composto 1401),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1483),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(3-metildiazirin-3-il)etil-prop-2-inil-ammino]piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 687),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 689),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(3-metossifenil)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1452),

N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1396),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.5]ottan-7-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 703),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 724),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-ossa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)piridin-3-carbossammide (Composto 729),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-fenil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 731),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-2*H*-ciclopenta[b]pirrol-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 732),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 733),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 736),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(metil)ammino]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 740),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(4-fenil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 742),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 745),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-

carbossammide (Composto 757),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,3S)-2,3-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide(Composto 764),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(1-feniletilammino)piridin-3-carbossammide (Composto 766),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(3-metossifenil)solfonil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1171),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-osso-1*H*-piridin-2-il)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1308),

N-(3-amminofenil)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1184),

N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 620),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(2-piridilsolfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1063),

N-(3-amminofenil)solfonil-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1014),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(3-metossifenil)solfonil-piridin-3-carbossammide (Composto 510),

N-(benzensolfonil)-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 583),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2430),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-osso-1*H*-piridin-2-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 775),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(2-piridilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1069),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 1090),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 811),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-spiro[1H-isobenzofuran-3,4'-piperidina]-1'-il-piridin-3-carbossammide (Composto 818),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 834),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3S)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 836),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[3-(ciclopropilmetossi)-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 858),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 864),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[4-(ciclopropilmetossi)-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 884),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 889),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azabiciclo[2.2.1]eptan-7-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 903),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-fluoro-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 913),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 915),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1S,4R)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 921),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,3,5-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 925),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 928),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(indan-1-ilammino)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 935),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(azepan-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 940),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 949),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etinil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 954),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etossi-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 960),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dietil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 971),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 979),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 987),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 992),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 994),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-benzilossi-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1012),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1023),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopentil(metil)ammino)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1025),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(benzilammino)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1026),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1040),

N-[(6-aniino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1043),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-isoindolin-2-il-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1072),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(4-fenossi-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1080),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1081),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1087),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-fenossipirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1092),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-

piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1107),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(3-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1112),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[3-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1116),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-ciclopropil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1132),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1134),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3S,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1136),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1145),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1182),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1198),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1206),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-etossi-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1214),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1230),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1247),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1248),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1271),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[3-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1274),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1283),

N-[(6-aniino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1322),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1327),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[3-(3-clorofenil)-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1339),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etil-3-metil-1-piperidil)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1341),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.4]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1333),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 371),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 380),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-2*H*-ciclopenta[b]pirrol-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-

fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 383),

metil (2S)-1-[3-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 385),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 398),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 408),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(azepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 418),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 419),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azabiciclo[2.2.1]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 420),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 421),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(8-ossa-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 424),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 425),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 447),

N-[(6-ammino-2-pirodil)solfonil]-2-(2,5-diidropirrol-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 453),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 458),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 473),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 479),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-4-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 488),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il]piridin-3-carbossammide (Composto 490),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 493),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 496),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-ciclopropiletil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 516),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 527),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etil-3-metil-1-piperidil)-b-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 530),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 547),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 555),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 560),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-

carbossammide (Composto 575),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.1]ottan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 581),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 587),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbossammide (Composto 592),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 593),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 609),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 611),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 613),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-etil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 615),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 651),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-ciclopropil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 655),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 657),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 659),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 663),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 678),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 680),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclobutil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 683),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 684),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 694),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-3-fenil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 711),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 719),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 720),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 735),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 751),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 772),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2,2-dimetil-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-

fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 780),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 837),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 845),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 850),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 857),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 859),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(propil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 881),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 887),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-azabiciclo[3.1.0]esan-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 906),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1S,4R)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 924),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(9-azaspiro[4.4]nonan-9-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 926),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 931),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]ottan-8-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 934),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.5]ottan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 953),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 969),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.5]ottan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 973),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 991),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1004),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[metil-[(1-metilciclopropil)metil]ammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1009),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1010),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,5-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1013),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1051),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.4]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1061),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1065),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 1097),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1098),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1117),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1121),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1144),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1149),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1156),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(isopropil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1157),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metilene-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1162),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5R)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1166),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1170),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,4S)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1180),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-3-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1193),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(3-clorofenil)etil-metil-ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1205),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3S,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1210),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1218),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etil-5-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1222),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5S)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1241),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1258),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1260),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1264),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1267),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1279),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 1303),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobatossi-fenil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1304),

2-(2,3,4,4a,5,6,7,7a-ottaidrociclopenta[b]piridin-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1313),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-3-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1319) *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.4]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1333),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 371),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 380),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-2*H*-ciclopenta[b]pirrol-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 383),

metil (2S)-1-[3-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 385),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 398),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 408),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(azepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 418),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 419),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azabiciclo[2.2.1]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 420),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 421),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(8-ossa-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 424),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 425),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 447),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-diidropirrol-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 453),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 458),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 473),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 479),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-4-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 488),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il]piridin-3-carbossammide (Composto 490),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 493),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 496),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-ciclopropiletil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 516),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 527),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etil-3-metil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 530),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 547),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 555),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 560),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 575),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.1]ottan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 581),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 587),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbossammide (Composto 592),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 593),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 609),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 611),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 613),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-etil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 615),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 651),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-ciclopropil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 655),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 657),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 659),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 663),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 678),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 680),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclobutil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 683),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 684),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 694),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-3-fenil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 711),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 719),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 720),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 735),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 751),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 772),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2,2-dimetil-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 780),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 837),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 845),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 850),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 857),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 859),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(propil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 881),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 887),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-azabiciclo[3.1.0]esan-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 906),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1S,4R)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 924),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(9-azaspiro[4.4]nonan-9-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 926),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 931),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]ottan-8-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 934),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.5]ottan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 953),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 969),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.5]ottan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 973),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 991),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1004),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[metil-[(1-metilciclopropil)metil]ammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1009),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1010),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,5-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1013),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1051),

N-[(b-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.4]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1061),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1065),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1097),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1098),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1117),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1121),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1144),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1149),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 1156),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(isopropil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1157),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metilene-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1162),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5R)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1166),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1170),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,4S)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1180),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-3-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1193),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(3-clorofenil)etil-metil-ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1205),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3S,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1210),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1218),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etil-5-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1222),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5S)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1241),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1258),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1260),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1264),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1267),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1279),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1303),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1304),

2-(2,3,4,4a,5,6,7,7a-ottaidrociclopenta[b]piridin-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1313),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-3-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1319),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-metil-1-piperidil)-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 802),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 863),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 910),

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1042),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.4]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1333),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 371),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 380),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-2*H*-ciclopenta[b]pirrol-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 383),

metil (2S)-1-[3-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 385),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 398),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 408),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(azepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 418),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 419),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azabiciclo[2.2.1]eptan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 420),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 421),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(8-ossa-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 424),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 425),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 447),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-idropirrol-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 453),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 458),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 473),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 479),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-4-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 488),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il]piridin-3-carbossammide (Composto 490),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 493),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 496),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-ciclopropiletil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 516),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[3.3]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 527),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etil-3-metil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 530),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 547),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 555),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 560),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 575),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.2.1]ottan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 581),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 587),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbossammide (Composto 592),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 593),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 609),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 611),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-*terz*-butilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 613),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-etil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide

(Composto 615),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 651),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-ciclopropil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 655),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 657),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 659),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 663),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 678),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 680),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclobutil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 683),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 684),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 694),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-3-fenil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 711),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-(metossimeti])pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 719),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 720),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 735),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 751),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 772),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2,2-dimetil-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 780),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 837),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 845),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 850),

2-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 857),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 859),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(propil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 881),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 887),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-azabiciclo[3.1.0]esan-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-

carbossammide (Composto 906),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1S,4R)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 924),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(9-azaspiro[4.4]nonan-9-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 926),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 931),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]ottan-8-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 934),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[2.5]ottan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 953),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 969),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.5]ottan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 973),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 991),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1004),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[metil-[(1-metilciclopropil)metil]ammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1009),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1010),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,5-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1013),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1051),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-azaspiro[2.4]eptan-6-il)-6-(3-fluoro)-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1061),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1065),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1097),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1098),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1117),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1121),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1144),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 11,49),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1156),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[ciclopropilmetil(isopropil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1157),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metilene-1-piperidil)piridin-3-

carbossammide (Composto 1162),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5R)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1166),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R)-2-*terz*-butilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1170),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(1R,4S)-3-azabiciclo[2.2.1]eptan-3-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1180),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-3-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-1,2-diidropiridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-metil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1193),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[1-(3-clorofenil)etil-metil-ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1205),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3S,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1210),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1218),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etil-5-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1222),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(5S)-2,2,5-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1241),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-isopropilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1258),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1260),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1264),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1267),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1279),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1289),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1303),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1304),

2-(2,3,4,4a,5,6,7,7a-ottaidrociclopenta[b]piridin-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1313),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-3-fenil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1319),

2-(2,5-dimetil-3-fenil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1348),

2-[(3,3-difluorociclobutil)metilammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 393),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 415),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 426),

2-(3-etinil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide

(Composto 431),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 442),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-isopropil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 498),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1*H*-pirazol-5-ilsolfonil)-2-spiro[1*H*-isobenzofuran-3,4'-piperidina]-1'-il-piridin-3-carbossammide (Composto 506),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-ossa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 519),

2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 528),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-isopropil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 553),

2-[4-(cianometil)-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 556),

2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 565),

2-(2-etilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 591),

2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 642),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3R)-3-metil-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 668),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[3-(2-piridil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 677),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 716),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fluoro-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 728),

2-(azepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 734),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-indolin-1-il-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 739),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metossi-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 749),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 756),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metossi-4-metil-1-pipezidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 774),

2-(3-etossi-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 843),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-fluoro-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 878),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil-5-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 904),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[3-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 907),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 912),

2-[(3R,5R)-3,5-dimetil-1-pipedil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-

carbossammide (Composto 942),

2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 944),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,3,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 952),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(metossimetil)-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 975),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-isoindolin-2-il-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 981),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,2,3-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 997),

2-(3,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1005),

2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1006),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(metossimetil)-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1028),

2-(4-etil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1030),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1041),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1060),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1083),

2-[4-(ciclopropilmetossi)-1-piperidil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1088),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-6-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1110),

2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1119),

2-(6-azaspiro[2.5]ottan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1127),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1142),

2-(4-etossi-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1155),

2-(2,3-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1169),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(3,3,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1174),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1,1,76),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metossi-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1245),

2-(2-benzilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1257),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-[[3-(trifluorometil)cicloesil]ammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1281),

2-(8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide

(Composto 1282),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1352),

2-(3-ciclopropil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1286),

2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1302),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fenil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1315),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 600),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 972),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1123),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 753),

N-(4-amminofenil)solfonil-2-(benzilammino)-6-*terz*-butil-piridin-3-carbossammide (Composto 1064),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-metossi-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1298),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-[(4-metiltetraidropiran-4-il)metilammino]piridin-3-carbossammide (Composto 752),

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1037),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 794),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(3,3-dimetilbutossi)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(3-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1008),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[4-(metossimetil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide

(Composto 986),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(3,5-dimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 617),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[4-(1-idrossi-1-metil-etil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1038),

N-[(b-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-4-metossi-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1164),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(4-etossi-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1200),

2-[(4-metiltetraidropiran-4-il)metilammino]-6-(p-tolil)-*N*-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 879)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4-metiltetraidropiran-4-il)metilammino]-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1196),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 373),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1261),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1316),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1240),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1159),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metil-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 532),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 626),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1074),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3R)-3-fenil-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 741),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 776),

2-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 446),

2-[(3R,5R)-3,5-dimetil-1-piperidil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 990),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 534),

N-(benzonesolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[2.2.2]ottan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1657),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(3S)-2,2-dideuterio-3,5,5-trimetil-pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1400),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-azabiciclo[3.1.1]eptan-3-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1529),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,5,5-trimetilmorfolin-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1548),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(5,7-dimetilindolin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1572),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4R)-4-etil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-

3-carbossammide (Composto 1611),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-4-etil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1612),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5,5-tetrametilmorfolin-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1675),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,5-diisopropilpirazol-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1387),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2155),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-metilazetidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1840),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoroazetidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2128),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6,6-dimetil-7-azaspiro[3.4]ottan-7-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2589),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(5-azabiciclo[4.1.0]eptan-5-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2376),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(6-metil-3-azabiciclo[3.1.1]eptan-3-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2224),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[[1-(2-idrossi-2-metilpropil)ciclopropil]metilammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1723),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(6-metil-8-azaspiro[3.4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2552),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilazetidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1928),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Isomero 1) (Composto 2178) (Isomero 2) (Composto 2062) (Isomero 3) (Composto 1863) (Isomero 4),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2451) (Isomero 1) (Composto 1993) (Isomero 2) (Composto 1864) (Isomero 3) (Composto 1855) (Isomero 4),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-idrossi-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 2323),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[cicloesilmetil(metil)ammino]-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2289),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5-trimetil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1995),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-isopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2201),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-BLAHil-piridin-3-carbossammide (Composto 1821),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(5-metil-7-azaspiro[2.4]eptan-7-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1754),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-terz-butil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2538),

terz-butil (2R)-1-[3-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 2216),

terz-butil (2S)-1-[3-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 2204),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetil-1-piperidil)piridin-3-

carbossammide (Composto 2581),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-difluoro-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2631),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(5,5-dimetil-6-azaspiro[2.4]eptan-6-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1746),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-metilazetidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2117),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[2,2-dimetil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1788),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 1835),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,5-dimetilazepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2479),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetilazepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2171),

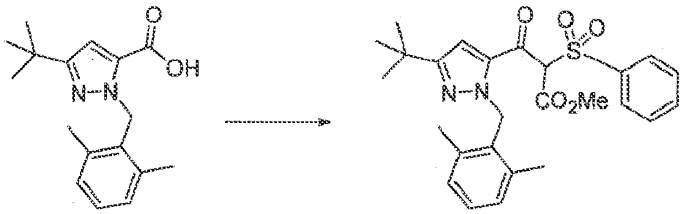
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,3-dimetilazepan-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1901),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(ciclohossilmetilammino)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2375),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 571), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 361).

PREPARAZIONE 40: 2-(Benzensolfonil)-3-[5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]-3-osso-propanoato (Composto 4)

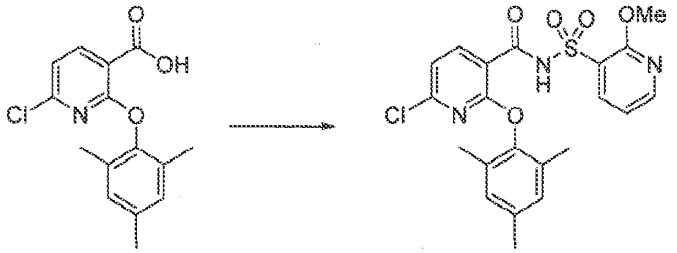


Acido 5-*terz*-Butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (100 mg, 0,35 mmoli) è stato sciolto in tionil cloruro (26 µL, 0,35 mmoli) e una goccia di *N*,*N*-dimetilformammide è stata aggiunta. La miscela è stata agitata per 1h e evaporata per dare il cloruro acilico.

Una miscela del cloruro acilico (40 mg, 0,13 mmoli), metil 2-(benzensolfonil)acetato (28 mg, 0,13 mmoli) e NaH (60%, 5,3 mg, 0,13 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) sono stati agitati a temperatura ambiente per 15 min. La miscela è stata filtrata e purificata mediante HPLC preparativa in fase inversa (10-99% CH_3CN/H_2O, modificatore HCl) per dare 2-(benzensolfonil)-3-[5-*terz*-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]-3-osso-propanoato (Composto 4). ESI-MS m/z calc. 482,6, osservato 483,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,41 min (corsa di 3 min).

PREPARAZIONE 41: 6-(3-isoButossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125)

Passaggio 1: 6-cloro-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2,(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

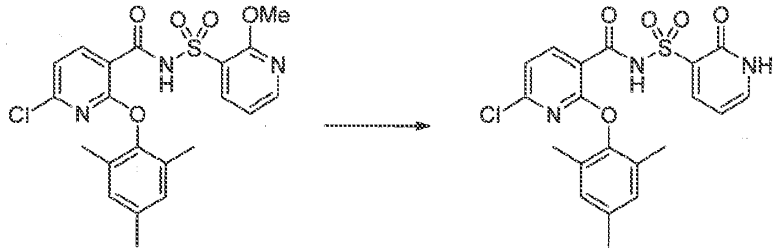


Acido 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (5,09 g, 17,5 mmoli) è stato sciolto in tionil cloruro (6,36 mL, 87,3 mmoli), CH_2Cl_2 (1 mL) e *N*,*N*-dimetilformammide (una goccia). La miscela di reazione è stata agitata per 30 min prima di essere concentrata per dare il cloruro acilico.

Il cloruro acilico è stato sciolto in CH_2Cl_2 (1 mL) ed è stata aggiunta una soluzione di 2-metossipiridin-3-solfonammide (3,69 g, 17,5 mmoli) in CH_2Cl_2 (1 mL) contenente trietilammina (7,30 mL, 52,4 mmoli) a 0 °C.

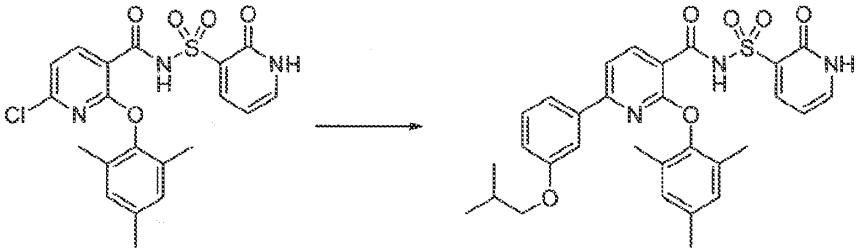
La miscela è stata lasciata in agitazione a temperatura ambiente durante la notte prima di essere diluita con CH_2Cl_2 e lavata con 1N HCl, $NaHCO_3$ saturo, e poi salamoia. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e concentrato per dare 6-cloro-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (6,20 g, 77%) ESI-MS *m*/*z* calc. 461,1, osservato 462,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,74 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: 6-cloro-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Una miscela di 6-cloro-*N*-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (500 mg, 1,08 mmoli), 1,4-diossano (10 mL) e HCl (2,71 mL di 4 M, 10,8 mmoli) è stata riscaldata a 90 °C per 3,5 h. I composti volatili sono stati rimossi per dare 6-cloro-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (372 mg, 77%) ESI-MS *m*/*z* calc. 447,1, osservato 448,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,63 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125)



Una miscela di 6-cloro-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (56 mmoli, 0,10 mmoli), acido 3-isobutossifenil boronico (39 mg, 0,2 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmoli), K_3CO_3 (2 M, 200 µL, 0,4 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) è stata irrorata con azoto e sigillata. La miscela è stata poi agitata a 80 °C per 18h. Il solido risultante è stato diluito con acqua e filtrato. Poi il solido è

stato ripreso in etil acetato, filtrato e concentrato per dare 6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 125). ESI-MS *m*/*z* calc. 561,2, osservato 562,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,23 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 72),

2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(4-etossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 517),

6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 136),

6-(2,5-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 545),

6-(3,4-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 546),

6-(2-fluoro-5-propossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 552),

6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 561),

6-(4,4-dimetilcicloesen-1-il)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 573),

6-(4-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 579),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-indol-4-ilsolfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 549),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(3-idrossifenil)solfonil-piridin-3-carbossammide

(Composto 1309),

2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-indol-4-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1323),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,SR)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-metossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 726),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1471),

isopropil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(2,4,6-trimetilfenossi)-2-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 1366),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etilcicloesen-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1370),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-benzil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1389),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilprop-1-enil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1390),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesen-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1402),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4,7,7-trimetil-3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1410),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidrofuran-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1412),

etil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(2,4,6-trimetilfenossi)-2-piridil]cicloes-3-ene-1-carbossilato (Composto 1432),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-en-9-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1437),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6,6-dimetil-2,3-diidropiran-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1460),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(cicloepten-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1513),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1518),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5,5-dimetil-3-osso-cicloesen-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1528),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5,5-dimetil-2-osso-cicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1427),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cicloeptil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1376),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,2-dimetiltetraidropiran4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1466),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etilcicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1475),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilpropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1486),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,3-dimetil-5-osso-cicloesil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1492),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,6-diidro-2H-tiopiran-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1517),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1519),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilcicloesen-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 1630),

6-(4-acetilcicloesil)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1631),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,7,7-trimetilnorbornan-2-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1650),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1540),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-en-8-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1558),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,3-dimetil-6-osso-cicloesen-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1598),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,2,5,5-tetrametil-3-furil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1609),

6-(4-acetilcicloesen-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1615),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1643),

6-(1-acetil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1649),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-isopropossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1674),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1488),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-etossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1569),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isopropossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1671),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1646),

N-(2-azidofenil)solfonil-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide,

N-(2-azidofenil)solfonil-2-[(2S,SR)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cicloesil-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 704),

6-(4-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 608),

6-(4-fluoro-3-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 624),

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 645),

6-(3-fluoro-5-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 652),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 654),

6-(2-fluoro-5-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 762),

6-(2-fluoro-3-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 804),

6-(3,5-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 815),

6-(4-etilfenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-i])solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 831),

6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 835),

6-(2-fluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 839),

6-(2-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 877),

6-(cicloesen-1-il)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 882),

6-(2,5-dimetossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 888),

6-(3-etossi-4-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 917),

6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 930),

6-(6-etossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 932),

6-(1-metilindol-6-il)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 936),

6-(2-cloro-3-propossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 955),

6-(3-butossi-2-cloro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 964),

6-(4-metossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 980),

6-(3-cloro-4-propossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 999),

6-(4-isopropilfenil)-*N*-[(2-osso-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1002),

6-[4-(ciclopropilmetossi)fenil]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1007),

6-(3-fluoro-4-propossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1022),

6-(4-metilcicloesen-1-il)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1052),

6-(4-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1079),

6-(3-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1095),

6-[3-(ciclopropilmetossi)fenil]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1105),

2-(2,4-dimetilfenossi)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1129),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-(3-propossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1143),

6-(5-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1151),

6-(4-etossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1179),

6-(4-butossi-3-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-

carbossammide (Composto 1187),

6-(3-isopropossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1188),

6-(2-cloro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1201),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-(4-propossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1202),

6-(2,3-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetifenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1296),

N-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-(p-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1300),

6-(5-etossi-2-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1301),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 169),

2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 392),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 403),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 487),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 492),

6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 497),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 511),

6-[3-(ciclopropilmetossi)-5-fluoro-fenil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 541),

6-[3-(2,2-dimetilpropossi)-5-fluoro-fenil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 572),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isopropilfenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 589),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 605),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6-fenil-piridin-3-carbossammide (Composto 660),

6-[3-(ciclopropilmetossi)-5-fluoro-fenil]-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 664),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isopentilossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 688),

2-[(2S,SR)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 721),

6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 737),

6-(4-clorofenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 760),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 770),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-metossi-2-piridil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-

carbossammide (Composto 781),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-i])solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 891),

6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 902),

6-[3-(ciclobutilmetossi)-5-fluoro-fenil-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 922),

6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 941),

6-(3-isobutossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-i])solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 958),

6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 1001),

6-(4-isobutossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 1017),

2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 1096),

8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1195),

6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 1293),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-[(3S)-3-fenil-1-piperidil]piridin-3-carbossammide (Composto 481),

6-(2-metossi-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2530),

6-(3-etossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2235),

6-(4-metossi-2-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2469),

6-(4-etossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2207),

6-(2-metossi-3-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1880),

6-isobutil-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2467),

6-(3-metossi-4-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2440),

6-(3-isopropossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2549),

6-(4-isopropossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1774),

6-(2-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2629),

6-(3-fluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2219),

6-(3-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-tdmetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2267),

6-(2-fluoro-6-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2422),

6-(4-isobutossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2153),

6-(2-fluoro-3-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2222),

6-(5-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1830),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il),solfonil]-6-[3-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1934),

6-(2-fluoro-5-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2606),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-[4-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2234),

6-(4-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2356),

6-(3-fluoro-5-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2527),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-i])solfonil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2144),

6-(2-fluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1858),

6-(3-fluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfanil]-2-((4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1779),

6-(4-fluoro-3-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1780),

6-(2-naftil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1803),

6-(1-naftil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2007),

6-(2,4-dimetilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2037),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-(2,3,5-trifluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1837),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-(2,4,5-trifluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1981),

6-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-6-il)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2516),

6-(2-idrossi-3-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2300),

6-(3-etossi-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2512),

6-(2,3-dimetilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2073),

6-(2-idrossi-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2174),

6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2067),

6-(2-etossi-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2410),

6-(4-metossi-2,6-dimetil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2575),

6-[3-(idrossimetil)-5-metossi-fenil]-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

il]piridin-3-carbossammide (Composto 2247),

6-(2,3-dimetossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1786),

6-(2,5-dimetossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1752),

6-(2-idrossi-4-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2148),

6-(3,5-dimetossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1878),

6-(2-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2051),

6-(5-etossi-2-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2138),

6-(3-etossi-2-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1802),

6-(2-etossi-4-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1867),

6-(3,5-dimetilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2626),

6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2278),

6-(3-etossi-4-fluoro-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2459),

6-(3,4-dimetilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2154),

6-(4-metil-1-naftil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1811),

6-(2-isopropilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2635),

6-(4,5-difluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1904),

6-(3,5-difluoro-2-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2496),

6-(2,3-difluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2567),

6-(3,5-difluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1801),

6-(3,4-difluoro-5-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1914),

6-(2,5-difluoro-4-metossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1913),

6-(4-idrossi-3,5-dimetil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2556),

6-(1H-indol-5-il)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1982),

6-(1H-indol-4-il)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2636),

6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1745),

6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2084),

6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2000),

6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2491),

6-(2-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1784),

6-(3-fluoro-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2348),

6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1946),

6-(3-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1791),

6-(3,4-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2284),

6-(4-clorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2028),

6-(2,4-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2159),

6-(2,3-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2162),

6-(3,5-difluomfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2652),

6-(2,5-difluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1954),

6-(2-fluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2542),

6-(2-isopropossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2541),

6-(3-cianofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2185),

6-(3-fluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1925),

6-(4-fluorofenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1807),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1960),

6-(2-metossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2454),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2315),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1710),

6-(2,5-dimetitfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1990),

6-(o-tolil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2176),

6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2456),

6-(5-fluoro-6-metossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-

3-carbossammide (Composto 2444),

6-(6-metossi-2-piridil)-*N*-[(2-osso-1H-giridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2101),

6-(2,6-dimetossi-3-piridil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1853),

6-(3-isopropilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2498),

6-(4-isopropilfenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2483),

6-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2295),

6-(2-metossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2485),

6-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2583),

6-(4-metossi-3-metil-fenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2369),

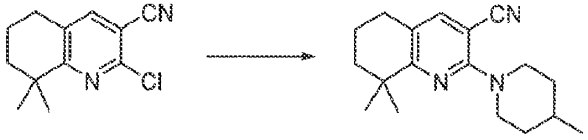
6-(2-etossifenil)-*N*-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1848),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 422), e

6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 279).

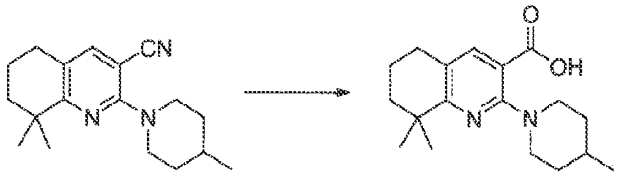
PREPARAZIONE 42: *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 197)

Passaggio 1: 8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbonitrile



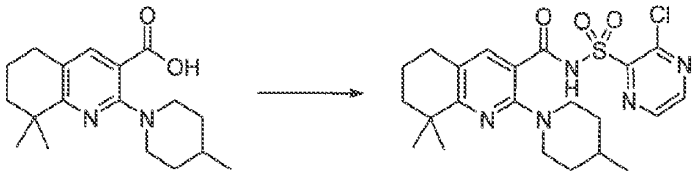
Una miscela di 2-cloro-8,8-dimetil-67-diidro-5*H*-chinolin-3-carbonitrile (1,00 g, 4,51 mmoli) e 4-metilpiperidina (4,29 mL, 36,3 mmoli) è stata agitata a 100 °C per 1 h. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed è stata estratta con etil acetato (3x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-5% etil acetato in esani per dare 8,8-dimetil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbonitrile (1,00 g, 78%) come un olio incolore. ESI-MS *m*/*z* calc. 283,2, osservato 284,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,94 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: Acido 8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossilico



Una soluzione di 8,8-dimetil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbonitrile (0,80 g, 2,8 mmoli) e KOH (1,6 g, 28 mmoli) in etanolo (5,6 mL) è stata riscaldata a riflusso per 4 d. La miscela di reazione è stata neutralizzata con 1 M HCl, e i solidi sono stati filtrati, lavati con acqua, e seccati sotto vuoto per dare acido 8,8-dimetil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbossilico (0,71 g, 83%) come un solido fulvo. ESI-MS *m*/*z* calc. 302,2, osservato 303,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,58 min (corsa di 1 min).

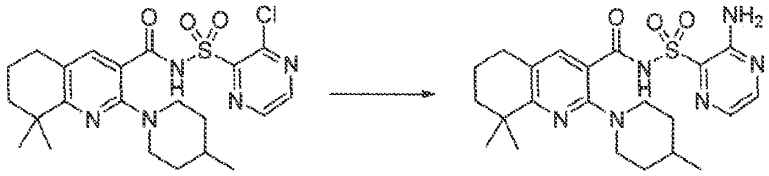
Passaggio 3: *N*-(3-cloropirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide



Una soluzione di acido 8,8-dimetil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetraidrochinolin-3-carbossilico (0,11 g, 0,36 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio

esafluorofosfato *N*-ossido (170 mg, 0,44 mmoli) e sodio carbonato (77 mg, 0,73 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (1,8 mL) è stata agitata per 5 min prima di aggiungere 3-cloropirazina-2-solfonammide (110 mg, 0,55 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata per 20 h, filtrata, e sottoposta a HPLC preparativa (1-99% CH_3CN/acqua) per dare *N*-(3-cloropirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (75mg, 43%). ESI-MS *m*/*z* calc. 477,2, osservato 478,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,65 min (corsa di 1 min).

Passaggio 4: *N*-(3-Amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide



N-(3-Cloropirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (35 mg, 0,073 mmoli) e ammonio idrossido (1 mL, 26 mmoli) sono stati riscaldati in una fiala sigillata in un reattore a microonde a 120°C per 20 min. La miscela di reazione è stata concentrata, il residuo è stato ripreso in DMSO e sottoposto a HPLC preparativa (1-99% CH_3CN/acqua) per dare *N*-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 197) (8,7 mg, 26%). ESI-MS *m*/*z* calc. 458,2, osservato 459,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,67 min (corsa di 3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 707),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(4-etossifenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 819),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1351),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2,6-bis(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 820),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(p-tolil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto

707),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(4-etossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 434),

N-[(6-ammino-3-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 702),

N-(6-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 586),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1223),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-8,8-dimetil-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 1239),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1208),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isopropossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 559),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 607),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(1-isobutilpirazol-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 713),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(2,4-dimetilfenossi)-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 893),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 989),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(4-etossifenil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1019),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(p-tolil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1047),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 1103),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1249),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-[(4-metiltetraidropiran-4-il)metilammino]-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1066),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(4-etossifenil)-2-[(4-metiltetraidropiran-4-il)metilammino]piridin-3-carbossammide (Composto 1203),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1288),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(6-metossi-5-mediil-3-piridil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1191),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-2-(4-metil-1-pipendil)-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1084),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 699),

N-(3-amminopirazin-2-il)solfonil-6-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 507),

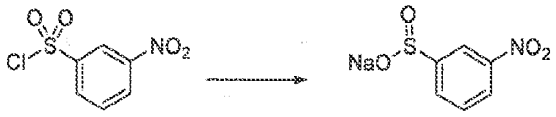
8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 800),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(4-metil-1-piperidil)-6,7-diidro-5*H*-chinolin-3-carbossammide (Composto 750), e

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 636).

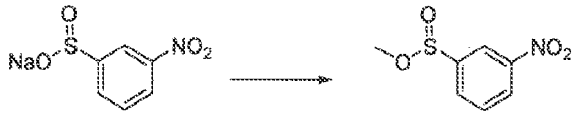
PREPARAZIONE 43: *N*-[(3-amminofenil)solfonimmidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 292)

Passaggio 1: sodio 3-nitrobenzene-1-solfinato



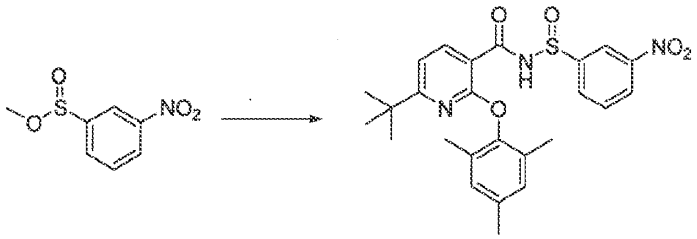
Ad una soluzione incolore di sodio solfito (6,26 g, 49,6 mmoli) in acqua (50 mL) a 80 °C, sono stati aggiunti 3-nitrobenzensolfonil cloruro (5,00 g, 22,6 mmoli) e sodio carbonato (4,30 g, 40,6 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 80 °C per 2h. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sospeso in etanolo (45 mL) e riscaldato a 80 °C per 1H. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata per rimuovere la maggior parte dei sali. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta per dare sodio 3-nitrobenzene-1-solfinato (4,20g, 89% di resa, contenente alcuni sali). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,28 (m, 1H), 8,47- 8,51 (m, 1H), $[M+H]^+$ = 188,0.

Passaggio 2: metil 3-nitrobenzene-1-solfinato



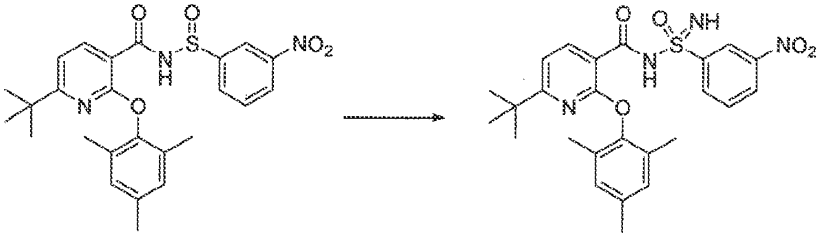
Tionil cloruro (3,27 mL, 45,0 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di sodio 3-nitrobenzene-1-solfinato (3,14 g, 15,0 mmoli) in diclorometano (21 mL) a 0 °C. Dopo 20 minuti a 0 °C, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitata per 3h. La miscela di reazione è stata concentrata e seccata sotto vuoto per dare un residuo (3,08 g, 15 mmoli). Al residuo è stato aggiunto diclorometano (5 mL) e metanolo (100 mL) a 0 °C. Dopo 10 minuti a questa temperatura, trietilammina (6,27 mL, 45,0 mmoli) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in diclorometano (50 mL), lavato con acqua (25 mL), salamoia (25 mL), seccato su solfato di sodio anidro e concentrato per dare metil 3-nitrobenzene-1-solfinato (1,40 g, 46% di resa), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (s, 3H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,28 (m, 1H), 8,47- 8,51 (m, 1H), $[M+H]^+$ = 202,0.

Passaggio 3: 6-*terz*-butil-*N*-(3-nitrobenzensolfinil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione metil 3-nitrobenzene-1-solfinato (1,35 g, 6,70 mmoli) in dimetilformammide (8,0 mL) è stato aggiunto metil 3-nitrobenzene-1-solfinato (697 mg, 2,68 mmoli), seguito da cesio carbonato (2,18 g, 6,69 mmoli). La miscela è stata agitata durante la notte a 60 °C. La miscela è stata diluita con etil acetato (60 mL), lavata con acqua (30 mL), salamoia (30 mL), seccata su solfato di sodio anidro, filtrata, e concentrata. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con 10 - 20% etil acetato in eptano per dare 6-*terz*-butil-*N*-(3-nitrobenzensolfinil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide (725 mg, impura). Questo materiale è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. $[M+H]^+$ = 482,1.

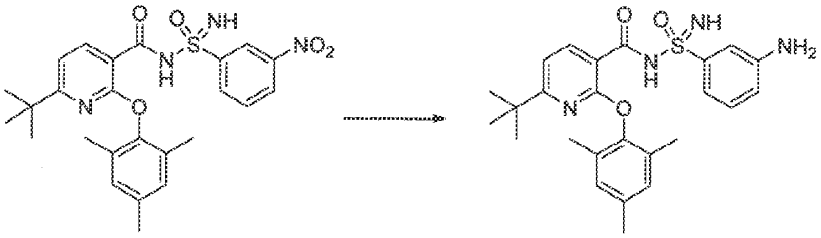
Passaggio 4: 6-*terz*-butil-*N*-[imino(3-nitrofenil)osso-λ^6-solfanil]-2-(2,4,6-trimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di 6-*terz*-butil-*N*-(3-nitrobenzensolfinil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide (724 mg, 1,50 mmoli) e potassio terz-butossido (337 mg, 3,00 mmoli) in acetonitrile (7,5 mL) è stato aggiunto esametildisilazano (0,94 mL, 4,5 mmoli), seguito da *N*-clorosuccinimmide (0,60 g, 4,5 mmoli). Dopo aver agitato per 15 min, è stato aggiunto altro esametildisilazano (0,94 mL, 4,5 mmoli), seguito da *N*-clorosuccinimmide (0,60 g, 4,5 mmoli). La miscela è stata agitata fino a quando TLC indicava completamento. La miscela è stata concentrata e il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash, eluendo con 20 - 50% etil acetato in eptano per dare 6-*terz*-butil-*N*-[imino(3-nitrofenil)osso-λ^6-solfanil]-2-(2,4,6-trimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (95 mg, 3% in due passaggi). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (s, 9H), 2,03 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,41 - 8,53 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), $[M+H]^+$= 497,2.

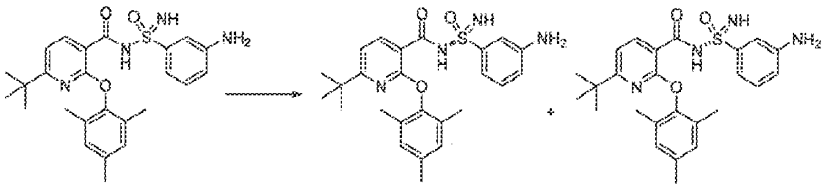
Passaggio 5: *N*-[(3-amminofenil)solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-

carbossammide



Ad una soluzione di 6-*terz*-butil-*N*-[immino(3-nitrofenil)osso-λ^6-solfanil]-2-(2,4,6-trimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (90 mg, 0,18 mmoli) in metanolo (2,6 mL) è stato aggiunto 10% Pd/C (19 mg, 0,018 mmoli) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3h. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con 20 - 50% etil acetato / eptano per dare *N*-[(3-amminofenil)solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (52 mg, 62% di resa), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,01 (s, 9H), 1,92 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 5,57 (s largo, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,11 7,20 (m, 2H), 7,56 (s largo, 2H), 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), $[M+H]^+$ = 467,2.

Passaggio 6: *N*-[(3-amminofenil)solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 19 e Composto 53)



N-[(3-Amminofenil)solfonimmidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (30 mg, 0,064 mmoli) è stata ripresa in metanolo (1,8 mL) e CH_2Cl_2 (0,4 mL). La soluzione è stata sottoposta a SFC chirale (iniezioni da 30 µL; colonna: Chiralpak AS-H (250 x 10 mm),5µm; fase mobile: 25% metanolo con 20mM NH_3, 75% CO_2; portata: 10 mL/min) per dare *N*-[(3-amminofenil)solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-piridin-3-carbossammide [picco 1, enantiomero 1, 97,9% ee, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 -7,36 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87- 6,75 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H)] e *N*-[(3-amminofenil)solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-

(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide [picco 2, enantiomero 2,96% ee, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 -7,33 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,06 (s, 9H)].

I seguenti composti possono essere preparati usando le procedure descritte nella presente:

N-[*S*-(3-amminofenil)-*N*-metil-solfonimidoil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 568).

N-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[1-feniletil]pirazolo-3-carbossammide può essere separata per dare *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1*S*)-1-feniletil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 138) e *N*-(3-amminofenil)solfonil-5-*terz*-butil-2-[(1*R*)-1-feniletil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 540) usando colonna Chiralcel OJ-H (250 x 10mm), 5µm;

N-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide può essere separata per dare (1*S*)-*N*-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 126) (Composto 126) e (1*R*)-*N*-(3-amminofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (Composto 310) usando colonna Chiralpak AD-H (250 x 10mm), 5µm.

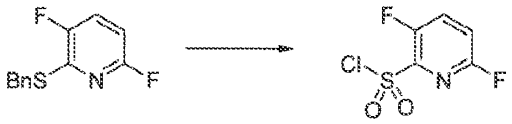
PREPARAZIONE 44: *N*-[(6-Ammino-3-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 226)

Passaggio 1: 2-(benziltio)-3,6-difluoropiridina



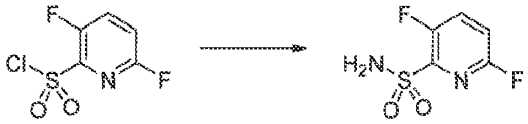
Ad una soluzione di 2,3,6-trifluoropiridina (532 mg, 4,00 mmoli) e fenilmetantiolo (470 µL, 4,00 mmoli) in THF (20 mL) è stato aggiunto NaH (60%, 176 mg, 4,40 mmoli) in porzioni. Dopo 1 h, la miscela è stata spenta con cloruro d'ammonio acquoso saturo ed estratta con etil acetato (3x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-20% etil acetato in esani per dare 2-(benziltio)-3,6-difluoropiridina (0,63 g, 66%) come un olio incolore. ESI-MS *m*/*z* calc. 237,0, osservato 237,9 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,72 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: 3,6-difluoropiridin-2-solfonil cloruro



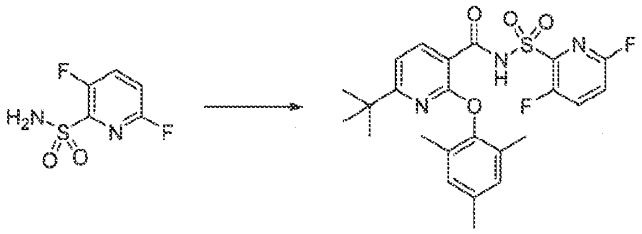
Cloro è stato fatto gorgogliare attraverso una soluzione vigorosamente agitata di 2-(benziltio)-3,6-difluoropiridina (0,27 g, 1,1 mmoli) in cloroformio e acqua per min, e la miscela di reazione è stata agitata per 1 h. Cloro è stato fatto gorgogliare attraverso la miscela per altri 15 min, e la miscela di reazione è stata agitata per 2 h. La miscela di reazione è stata spenta con soluzione acquosa satura di sodio metabisolfito ed estratta con diclorometano (3x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati per dare 3,6-difluoropiridin-2-solfonil cloruro grezzo (50% puro, 0,49 g) come un olio incolore. ESI-MS *m/z* calc. 213,0, osservato 213,8 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,47 min (corsa di 1 min).

Passaggio 3: 3,6-difluoropiridin-2-solfonammide



Una soluzione di 5,6-difluoropiridin-2-solfonil cloruro (0,35 g, 1,6 mmoli) in diossano (4 mL) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio prima di aggiungere ammoniaca (6,6 mL di 0,5 M in diossano, 3,3 mmoli). La reazione è stata agitata per 3 h e il solvente è stato evaporato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-50% etil acetato in esani per dare 3,6-difluoropiridin-2-solfonammide (72 mg, 23%) come un solido incolore. ESI-MS *m/z* calc. 194,0, osservato 194,8 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,15 min (corsa di 1 min).

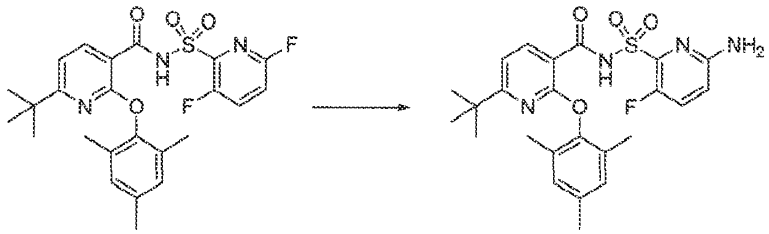
Passaggio 4: 6-*terz*-butil-*N*-[(3,6-difluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Una soluzione di acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (107 mg, 0,340 mmoli), 3,6-difluoropiridin-2-solfonammide (66 mg, 0,34 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-

ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (194 mg, 0,510 mmoli) e sodio carbonato (72 mg, 0,68 mmoli) in *N*,*N*-dimetilformammide (2 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (3x). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, seccati su solfato di sodio, e evaporati. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-5% metanolo in diclorometano per dare 6-(*terz*-butil)-*N*-((3,6-difluoropiridin-2-il)solfonil)-2-(mesitilossi)nicotinammide (33 mg, 18%) come un solido incolore. ESI-MS *m*/*z* calc. 489,2, osservato 490,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,85 min (corsa di 1 min).

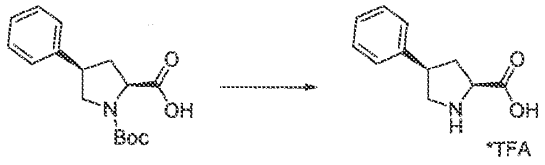
Passaggio 5: *N*-[(6-ammino-3-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Una miscela di 6-*terz*-butil-*N*-[(5,6-difluoro-2-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (15 mg, 0,028 mmoli) e ammonio idrossido (1,0 mL di 30 %p/v, 8,6 mmoli) è stata riscaldata in un recipiente sigillato in un reattore a microonde a 130°C per 30 min e 150 °C per 60 min. Il solvente è stato evaporato e il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (30%-99% acetonitrile / acqua (5 mM HCl)) per dare *N*-[(6-ammino-3-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (0,7 mg, 5%). ESI-MS *m*/*z* calc. 486,2, osservato 487,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,15 min (corsa di 3 min).

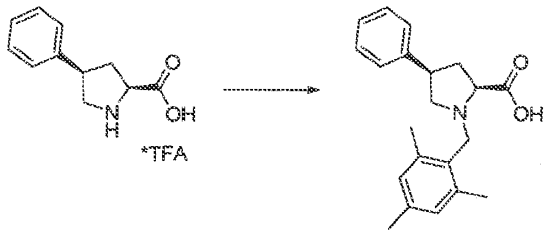
PREPARAZIONE 45: (2*S*,4*R*)-*N*-[(6-Ammino-2-piridil)solfonil]4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide (Composto 236)

Passaggio 1: acido (2*S*,4*R*)-4-fenilpirrolidina-2-carbossilico sale di acido trifluoroacetico



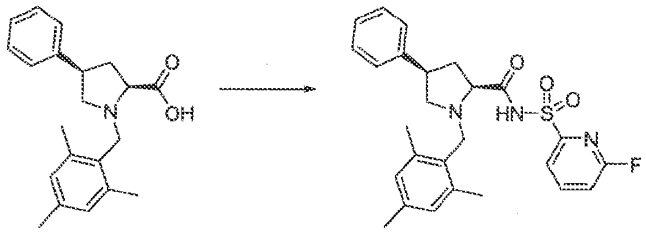
Acido (2*S*,4*R*)-1-(Boc)-4-fenilpirrolidin-2-carbossilico (1,01 g, 3,47 mmoli) è stato sciolto in acido trifluoroacetico (20 ml) ed è stato agitato per 1 ora a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e il risultante residuo è stato lasciato sotto alto vuoto per 18 h. Il residuo è stato triturato in una quantità minima di dietil etere e posto in un bagno a ultrasuoni per 1 ora, filtrato e poi seccato sotto alto vuoto per fornire acido (2*S*,4*R*)-4-fenilpirrolidina-2-carbossilico sale di acido trifluoroacetico (999 mg, 99%) come solido. $[M+H]^+$ = 192,2, ^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$) δ 1,94-2,11 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 1H), 3,09-3,22 (m, 1H), 3,42-3,59 (m, 1H), 3,59-3,73 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,52 - 10,23 (s largo, 2H).

Passaggio 2: acido (2*S*,4*R*)-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidin-2-carbossilico



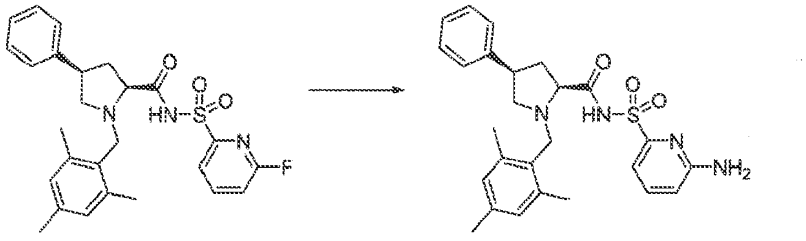
Acido (2*S*-4*R*)-4-fenilpirrolidin-2-carbossilico sale di acido trifluoroacetico (999 mg, 3,47 mmoli) e potassio idrossido (1,17g, 20,8 mmoli) sono stati sciolti in isopropanolo (25 mL) e riscaldati a 40 °C. Una soluzione di 2-(bromometil)-1,3,5-trimetilbenzene (849 mg, 3,99 mmoli) in iso-propanolo (20 mL) è stata aggiunta in 60 min tramite una siringa. La reazione è stata agitata per altre 2h a questa temperatura. La miscela di reazione è stata trattata con HCl concentrato fino a quando il pH era tra 3 e 4. Il solido risultante è stato filtrato e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il solido risultante è stato sciolto in diclorometano e è stato purificato su gel di silice (0-10% metanolo in etil acetato). In seguito a diluizione del residuo con diclorometano, la silice è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta per fornire acido (2*S*-4*R*)-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossilico (1,1g, 98%) come un solido, $[M+H]^+$ = 324,2, ^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$) δ 2,22 (s, 3H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,38(s, 6H), 2,59-2,94 (m, 1H), 2,96-3,30 (m, 1H), 3,36 (t, *J*=11,2Hz, 1H), 3,47-3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,20 (d, *J*=13,4Hz,1H), 4,35 (d, *J*=13,4Hz,1H), 6,83 (s, 2H), 7,05-7,33(m, 5H).

Passaggio 3: (2*S*,4*R*)-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide



Acido (2*S*,4*R*)-4-Fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossilico (75 mg, 0,23 mmoli), 6-fluoropiridin-2-solfonammide (192 mg, 1,09 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (497 mg, 1,31 mmoli), e etildiisopropilammina (380 µL, 2,18 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (1,440 mL) e riscaldati a 60°C per 16 h. La miscela di reazione è stata diluita con acqua (1 mL) ed è stata estratta con etil acetato (2 x 5mL). Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa utilizzando un gradiente di 30-90% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare (2*S*,4*R*)-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 7H), 6,88 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 1H).

Passaggio 4: (2*S*,4*R*)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide



(2*S*,4*R*)-*N*-[(6-Fluoro-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide (da passaggio 3) è stata sospesa in NH_4OH (2 mL di 30 %p/v, 17 mmoli). La miscela è stata riscaldata in un microonde a 150 °C. La miscela di reazione è stata concentrata, ridisciolta in DMSO e sottoposta a HPLC

preparativa utilizzando un gradiente di 1-60% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare (2*S*,4*R*)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metillpirrolidina-2-carbossammide (Composto 236) (7,5 mg, 7% in due passaggi), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,33 (s, 7H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 35,7 Hz, 2H), 4,41, (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,67- 3,55 (m, 1H), 2,90 (dt, *J* = 12,8,6,3 Hz, 1H), 2,41, (d, *J* = 14,1 Hz, 7H), 2,24 (s, 4H). ESI-MS *m*/*z*, calc. 478,2, osservato 479,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,41 min (corsa di 3 min).

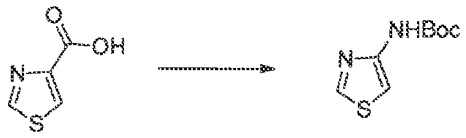
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

(2*R*,4*S*)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide (Composto 467) e

(2*S*,4*S*)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-fenil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolidina-2-carbossammide (Composto 870)

PREPARAZIONE 46: *N*-(4-Amminotiazol-2-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265)

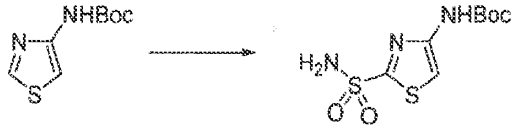
Passaggio 1: *terz*-butil tiazol-4-ilcarbammato



Una miscela di acido tiazolo-4-carbossilico (8,16 g, 63,2 mmoli) e trietilammina (9,7 mL, 70 mmoli) in *terz*-butanolo (320 mL) è stata trattata con difenil fosforil azide (15 mL, 70 mmoli) e riscaldata gradualmente in un bagno d'olio a 100 °C e agitata per 17 h. Una volta raffreddata, la miscela di reazione grezza è stata concentrata a pressione ridotta per rimuovere la maggior parte dei composti volatili. Il residuo è stato trasferito a un imbuto separatore da 1,0 L con etil acetato (300 mL) e lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x 200 mL) e salamoia (2 x 100 mL). Lo strato organico è stato poi seccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato cromatografia su gel di silice, eluendo da 0% fino a 50% etil acetato in eptani. Il risultante solido gommoso è stato triturato con eptani, filtrato, lavato con eptani e seccato sotto alto vuoto per dare *terz*-butil tiazol-4-ilcarbammato (3,42 g, 27%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300

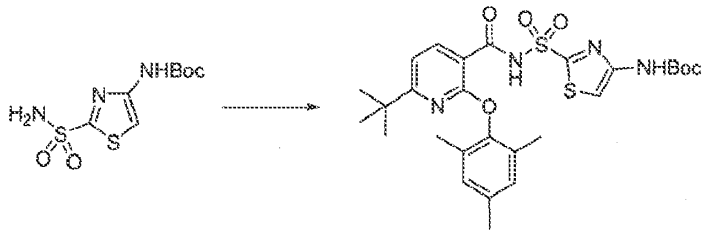
MHz, $CDCl_3$) δ 1,54 (s, 9 H), 7,30 (s largo, 1 H), 8,33 (s largo, 1 H), 8,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), $[M-C_4H_8+H]^+$ = 1,45,1.

Passaggio 2: *terz*-butil *N*-(2-solfamoil-1,3-tiazol-4-il)carbammato



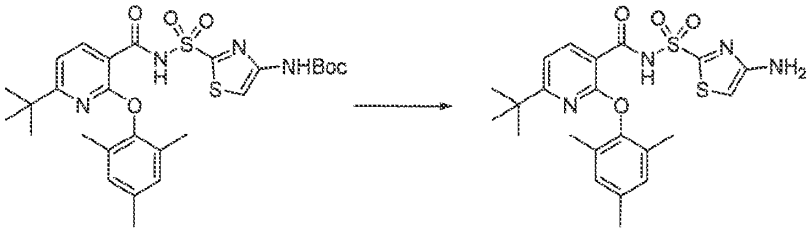
Una soluzione di *terz*-butil tiazol-4-ilcarbammato (1,50 g, 7,49 mmoli) in metil *terz*-butil etere (35 mL) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio e trattata lentamente con *iso*-propilmagnesio cloruro (11 mL di una soluzione 2,0 M in THF, 22 mmoli). Compariva un solido bianco voluminoso. Dopo 20 minuti nel bagno di ghiaccio, diossido di zolfo è stato fatto gorgogliare delicatamente nella miscela di reazione per 5 minuti poi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione grezza è stata concentrata a pressione ridotta per rimuovere la maggior parte dei composti volatili e il solido ottenuto è stato sospeso in acqua (80 mL) e raffreddato in un bagno di ghiaccio. Sodio acetato (3,40 g, 41,5 mmoli) e acido idrossilammina-*O*-solfonico (3,39 g, 30,0 mmoli) sono stati aggiunti in successione. Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la reazione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per 45 h. La miscela di reazione è stata trasferita ad un imbuto separatore e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con 5% bicarbonato di sodio acquoso (30 mL), salamoia (30 mL), seccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo da 0% fino a 75% etil acetato in eptani, per fornire 1,2 g di un solido che era contaminato da *iso*-propilsolfonammide. Il solido è stato sciolto in metanolo (3 mL) e acqua (2 mL) è stata aggiunta a gocce con agitazione. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua e seccato sotto alto vuoto per dare *terz*-butil *N*-(2-solfamoil-1,3-tiazol-4-il)carbammato (0,90 g, 43%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 (s, 9 H), 7,56 (s, 2 H), 9,12 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), $[M-C_4H_8+H]^+$ = 224,0.

Passaggio 3: *N*-[2-[[6-*terz*-Butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonil]solfamoil]tiazol-4-il]carbammato



K_2CO_3 (45 mg, 0,35 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di acido 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (44 mg, 0,14 mmoli), *terz*-butil *N*-(2-solfamoiltiazol-4-il)carbammato (39 mg, 0,14 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pifidin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (64 mg, 0,17 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a 60 °C per 3 h prima di essere raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2x). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice (0-50% etil acetato/esani), poi sottoposta a HPLC preparativa(10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare *terz*-butil *N*-[2-[[6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonil]solfamoil]tiazol-4-il]carbammato come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 574,2, osservato 575,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,48 min (corsa di 3 min).

Passaggio 4: *N*-(4-Amminotiazol-2-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



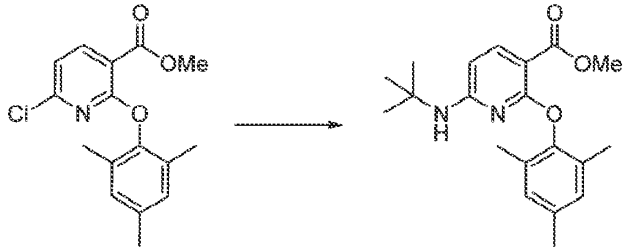
Acido trifluoroacetico (11 µL, 0,14 mmoli) è stato aggiunto ad una miscela di *terz*-butil *N*-[2-[[6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbonil]solfamoil]tiazol-4-il]carbammato (da passaggio 3) e CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata lasciata in agitazione per 1H prima di essere concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sottoposto a HPLC preparativa (10-99% acetonitrile/acqua con 0,05 mM HCl) per dare *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 265).

ESI-MS *m*/*z* calc. 474,1, osservato 475,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,11 min (corsa di 3 min), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,96 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

I seguenti composti possono essere preparati usando le procedure descritte nella presente: *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 842) e *N*-(4-amminotiazol-2-il)solfonil-2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1168)

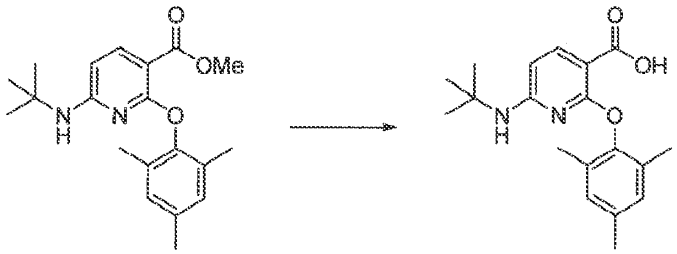
PREPARAZIONE 47: *N*-[(6-Ammino-2-piridil)solfonil]-6-(*terz*-butilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 273)

Passaggio 1: metil 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilato



Una miscela di metil 6-cloro-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilato (170 mg, 0,58 mmoli) e *t*-butilammina (4,0 mL, 38 mmoli) in 500 mL dimetilacetammide è stata riscaldata in un microonde a 150 °C per 4 h. La miscela grezza è stata purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con un gradiente di 0-40% etil acetato/esani per dare metil 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilato (76 mg, 38% di resa) come un solido arancione. LC-MS: $(M+H)^+$ = 342,5.

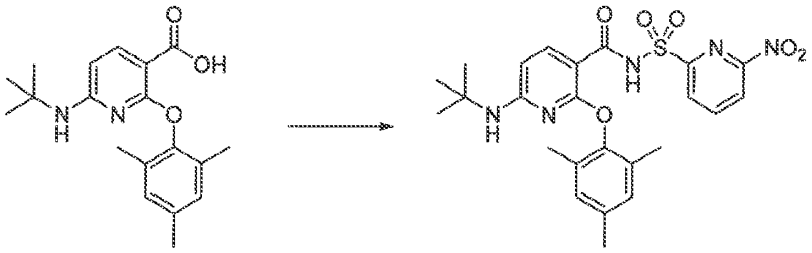
Passaggio 2: acido 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilico



Una miscela di metil 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilato (76 mg, 0,22 mmoli) e sodio

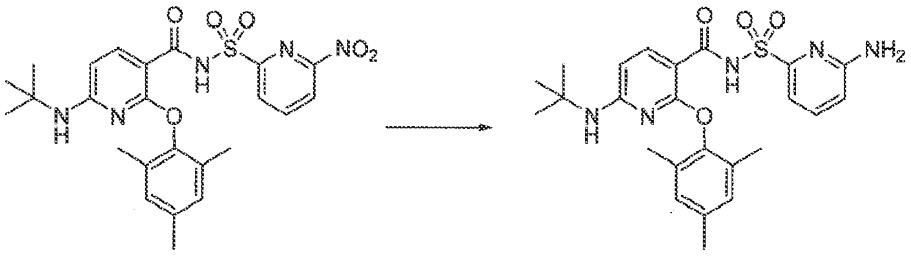
idrossido (14 mg, 0,34 mmoli) in metanolo (1,0 mL), THF (1,0 mL), e acqua (0,50 mL) è stata riscaldata a 60 °C per 7 h. Sono state aggiunte alcune gocce di HCl concentrato, si è formato un solido, il tutto è stato sottoposto ad evaporazione rotante, e seccato sotto vuoto per dare acido 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilico grezzo (98 mg) come un solido bianco. LC-MS: $(M+H)^+$ = 329,3.

Passaggio 3: 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)-*N*-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide



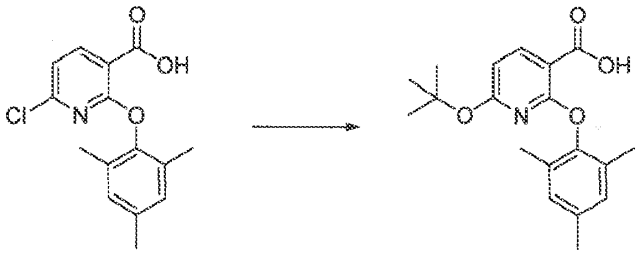
Una miscela di acido 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilico grezzo (0,22 mmoli), 6-nitropiridin-2-solfonammide (58 mg, 0,29 mmoli), *N*-[(dimetilammino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido (0,12 g, 0,33 mmoli), etildiisopropilammina (0,16 mL, 0,92 mmoli) e *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) è stata agitata in una fiala tappata a 70 °C per 6 h e poi a temperatura ambiente per 18 h. LC-MS a quel punto mostrava per lo più l'acido attivato. Altri 70 mg di 6-nitropiridin-2-solfonammide e 0,080 mL di etildiisopropilammina sono stati aggiunti. La miscela è stata agitata a 70 °C per 4 h e il grezzo è stato purificato due volte mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con un gradiente di 0-20% metanolo/diclorometano per dare 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)-*N*-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide (34 mg, 30% di resa) come un solido giallo chiaro. LC-MS: $(M+H)^+$ = 514,5.

Passaggio 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(*terz*-butilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Una miscela di 6-(*terz*-butilammino)-2-(mesitilossi)-*N*-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide (34 mg, 0,064 mmoli) e ferro metallico (48 mg, 0,86 mmoli) in THF (0,7 mL), EtOH (0,35 mL), HCl conc. (0,06 mL) e acqua (0,06 mL) è stata riscaldata a 60 °C per 50 min. La miscela è stata filtrata calda ed è stata lavata con metanolo. Il filtrato è stato sottoposto ad evaporazione rotante per dare 120 mg di materiale grezzo che è stato purificato mediante HPLC in fase inversa per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(*terz*-butilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 273) (7,2 mg, 23%). LC-MS: $(M+H)^+$ = 484,5.

PREPARAZIONE 48: acido 6-(*terz*-butossi)-2-(mesitilossi)nicotinico



Ad una soluzione di t-butanolo (0,70 mL, 7,3 mmoli, 11 eq) in 1,0 mL di *N*,*N*-dimetilformammide è stato aggiunto in porzioni 60% NaH (320 mg, 8,0 mmoli, 12 eq). Dopo cessazione del gorgogliamento, circa 10 min, acido 6-cloro-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilico 7 (0,20 g, 0,69 mmoli, 1,,0 eq) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è stata riscaldata in una fiala tappata a 100 °C per 22 hr. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, è stato aggiunto un paio di gocce di acido cloridrico concentrato e la miscela di reazione è stata evaporata ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando 25 g di gel di silice e eluendo con un gradiente di 0-30% metanolo in diclormetano in 15 minuti. Le frazioni contenenti prodotto sono state combinate e concentrate per dare acido 6-*terz*-butossi-2-(mesitilossi)piridin-3-carbossilico (109 mg, 48% di resa) come un solido giallo chiaro. LC-MS: (M+H)+ = 330,1.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(isopropilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 650),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1553),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-pirrolidin-1-il-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 746),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-piperidil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 785),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-morfolino-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 966),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(metilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 983),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(etilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)pindine-3-carbossammide (Composto 1128),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(dimetilammino)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1306),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-etossi-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 637),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metossi-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 806),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-8,8-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)-5,7-diidropirano[4,3-*b*]piridin-3-carbossammide (Composto 714),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[isobutil(metil)ammino]-5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1416),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1494),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-metil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1516),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-2,6-bis[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1673),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1573),

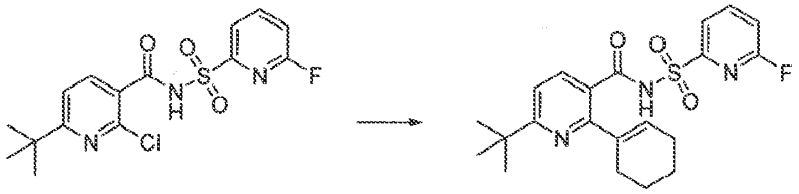
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-5-metil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1589),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropossi-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 968), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butossi-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1070).

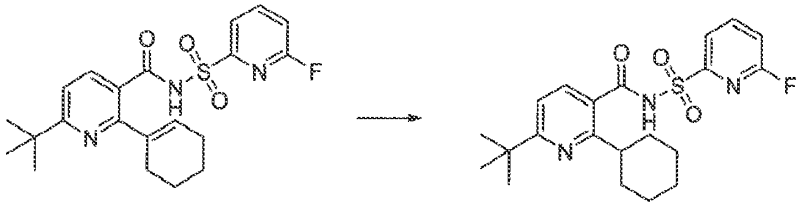
PREPARAZIONE 49: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-ciclopentil-piridin-3-carbossammide (Composto 1219)

Passaggio 1: 6-(*terz*-Butil)-2-(cicloes-1-en-1-il)-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide



6-*terz*-butil-2-cloro-*N*-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (75 mg, 0,20 mmoli), acido 1-cicloesenilboronico (25,41 mg, 0,2017 mmoli), sodio carbonato (201,7 µL di 2 M, 0,4034 mmoli), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio (II) addotto con diclorometano (7,376 mg, 0,01008 mmoli) in diossano (900,0 µL) sono stati aggiunti a una fiala per reattore a microonde. La fiala è stata spurgata con azoto, tappata e riscaldata a 120 °C per 30 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (2 x 10 mL). Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, concentrati, e purificati mediante HPLC utilizzando un gradiente di 0-70% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare il prodotto (19,7 mg, 23%) ESI-MS m/z calc. 417,5, osservato 418,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,64 min (corsa di 1 min).

Passaggio 2: 6-(*terz*-butil)-2-cidoesil-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide



6-(*terz*-Butil)-2-(cicloes-1-en-1-il)-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide (19,7 mg, 0,047 mmoli) è stato sciolto in metanolo (10 mL) e palladio su carbone (12,64 mg, 0,01188 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata sotto un palloncino di idrogeno a temperatura ambiente per 16 ore. Il materiale grezzo è stato filtrato, concentrato, e purificato mediante HPLC utilizzando un gradiente di 20-80% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare 6-(*terz*-butil)-2-cicloesil-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(4-amminofenil)solfonil-6-*terz*-butil-2-ciclopentil-piridin-3-carbossammide (Composto 1003),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1502),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(trifluorometil)cicloesen-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1667),

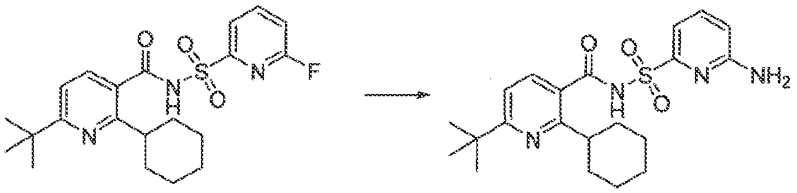
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,6,6-tetrametil-3*H*-piran-4-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1368),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4,4-dimetilcicloesen-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1493),

e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,5,5-tetrametil-3-furil)piridin-3-carbossammide (Composto 1531).

Passaggio 3: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-cicloesil-piridin-3-carbossammide (Composto 411)

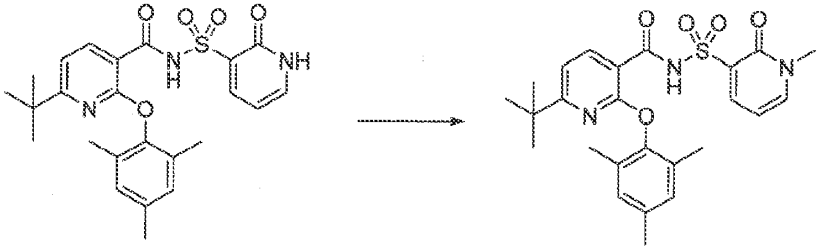


6-(*terz*-butil)-2-cicloesil-*N*-((6-fluoropiridin-2-il)solfonil)nicotinammide è stato sospeso in ammonio idrossido (1mL di 28 %p/v, 8,56 mmoli). La miscela è stata agitata in un reattore a microonde per 0,5 h a 150 °C. La

miscela di reazione è stata concentrata, ridisciolta in DMSO e purificata mediante HPLC utilizzando un gradiente di 10-65% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-(cicloesen-1-il)piridin-3-carbossammide ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,69 (d, *J* = 17,3 Hz, 4H), 1,53 (s, 9H). ESI-MS *m*/*z* calc. 414,17255, osservato 415,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,48 minuti.

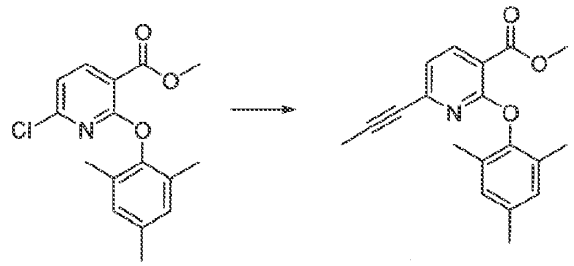
Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-2-ciclopentil-piridin-3-carbossammide (Composto 1219).

PREPARAZIONE 50: 6-*terz*-butil-*N*-[(1-metil-2-osso-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 667)



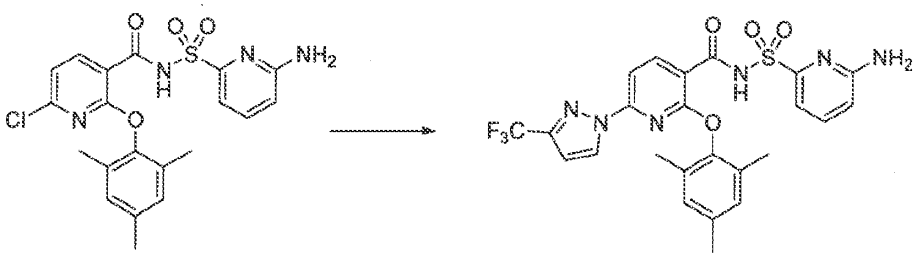
6-*terz*-butil-*N*-[(2-osso-1*H*-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (28 mg, 0,060 mmoli) è stata sciolta in *N*,*N*-dimetilformammide con potassio carbonato (24,72 mg, 0,1789 mmoli) e una soluzione di iodometano (8,464 mg, 3,712 µL, 0,05963 mmoli) è stata aggiunta a gocce. La soluzione è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante LC/MS utilizzando un gradiente di 10-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare 6-*terz*-butil-*N*-[(1-metil-2-osso-3-piridil)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 667) (2 mg, 0,004 mmoli, 7%) ESI-MS *m*/*z* calc. 483,1828, osservato 484,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,13 minuti.

PREPARAZIONE 51: metil 2-(mesitilossi)-6-(prop-1-in-1-il)nicotinato



Prop-1-ino (25,78 µL, 0,4543 mmoli) è stato fatto gorgogliare attraverso una soluzione di *N*,*N*-dimetilformammide (2mL) e trietilammina (409,6 µL, 2,939 mmoli) e poi aggiunto ad una miscela di metil 6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (150, mg, 0,491 mmoli), dicloropalladio; trifenilfosfano (34,44 mg, 0,04907 mmoli), rame (I) ioduro (14,02 mg, 0,07362 mmoli) e trifenil fosfina (17,05 µL, 0,07359 mmoli) in N,N-dimetilformammide deossigenata (2 mL) sotto flusso continuo di azoto. La risultante soluzione è stata spurgata con propino e tappata. La reazione è stata poi agitata a 105 °C per 16 ore. La miscela raffreddata è stata diluita con etil acetato e passata attraverso un tappo di celite, lavando con etil acetato (10 mL). Acqua (7,5 mL) è stato aggiunto al filtrato e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2 x 10 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con una soluzione acquosa satura di sodio cloruro (10 mL) e seccati su solfato di sodio. Dopo filtrazione il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per dare un residuo marrone scuro. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo 0-100 % etil acetato in esani per dare metil 6-prop-1-inil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (102,4 mg, 0,331 mmoli, 72,9%) ESI-MS *m/z* calc. 309,1365, osservato 310,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,76 minuti.

Preparazione 52: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 676)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (30, mg, 0,067

mmoli), 5-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo (27,41 mg, 0,2014 mmoli), potassio carbonato (19,49 mg, 0,1410 mmoli) e *trans*-diamminocicloesano (1,534 mg, 1,613 µL, 0,01343 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide, a questo punto rame(I) ioduro (0,6393 mg, 0,003357 mmoli) è stato aggiunto e la reazione è stata riscaldata a 150 °C nel microonde per 2 ore. La reazione è stata filtrata e purificata mediante LC/MS utilizzando un gradiente di 10-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 676) (8 mg, 0,01 mmoli, 20%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 6H). ESI-MS *m*/*z* calc. 546,1297, osservato 547,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,1 minuti.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

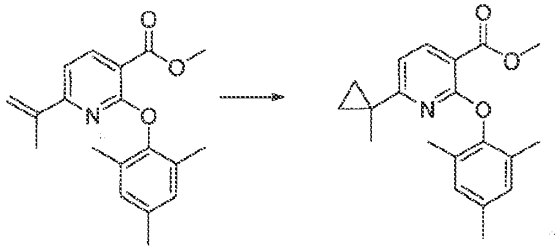
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-pirazol-1-il-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 564).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 633),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 691), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metilpirazol-1-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1220).

PREPARAZIONE 53: metil 2-(mesitilossi)-6-(1-metilciclopropil)nicotinato

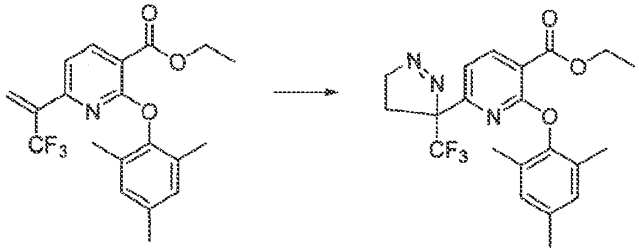


In una fiala per microonde, trimetilsolfossonio ioduro (5,2 g, 23 mmoli), è stato sospeso in DMSO anidro (26

mL) sotto azoto. Sodio idruro 60% in oil (1,0 g, 26 mmoli) è stato aggiunto e la risultante soluzione è stata lasciata agitare 10 min, a temperatura ambiente, Metil 6-(prop-1-en-2-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (2,6 g, 8,4 mmoli) è stato aggiunto sciolto in THF anidro (8 mL) e lasciato agitare a temperatura ambiente 18 ore. La miscela di reazione è stata ripartita tra acqua (100 mL) e etil acetato (3 x 100 mL), separata, poi la fase organica è stata concentrata a pressione ridotta e il risultante residuo è stato purificato su gel di silice usando 0 fino a 10% etil acetato in eptano che forniva il prodotto desiderato metil 6-(1-metilciclopropil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (1,59 g, 58%) come un olio. ESI-MS *m/z* calc. 325,2, osservato 326,2 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0,60 (m, 2 H), 0,84 (m, 2 H), 1,36 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H).

PREPARAZIONE 54: etil 2-(mesitilossi)-6-(1-(trifluorometil) ciclopropil)nicotinato

Passaggio 1: etil 2-(mesitilossi)-6-(3-(trifluorometil)-4,5-diidro-3*H*-pirazol-3B-il)nicotinato

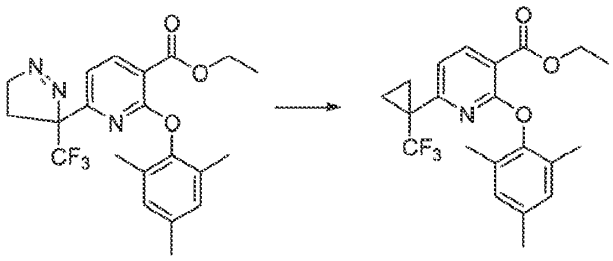


Preparazione di una soluzione di diazometano in etil etere: *N*-nitriso-*N*-metilurea (1,87 g, 15,8 mmoli) è stata aggiunta a una miscela bifasica di 40% KOH acquoso (6,7 mL) e dietil etere (20 mL) raffreddata in un bagno di ghiaccio. La miscela è stata agitata nel bagno di ghiaccio per 20 min (diventa gialla), e poi raffreddata in un bagno di ghiaccio secco/acetone. Una volta lo strato acquoso congelava, lo strato etereo è stato decantato e la soluzione gialla è stata tenuta sotto azoto fino a quando pronta per l'uso.

La suddetta soluzione di diazometano (15,8 mmoli) è stata aggiunta a gocce ad una soluzione di etil 6-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (1,5 g, 3,95 mmoli) in etil etere (20 mL) a 0 °C. Il colore giallo del diazometano scompariva spontaneamente dopo l'aggiunta. La reazione è stata agitata a 0 °C per 30 min, e TLC mostrava che il materiale di partenza era totalmente consumato. Acido acetico (1 mL) è stato aggiunto per spegnere l'eccesso di diazometano fino a quando diventava incolore e lo sviluppo di bolle

cessava. La miscela è stata poi diluita con etil acetato (50 mL), lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo (20 mL), salamoia (20 mL), seccata su solfato di sodio anidro e concentrata per dare etil 2-(mesitilossi)-6-(3-(trifluorometil)-4,5-diidro-3*H*-pirazol-3-il)nicotinato come un olio giallo chiaro (1,7 g), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm, 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,68 - 1,92 (m, 2 H), 1,98 (s largo, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,90 - 4,10 (m, 1 H), 4,43 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,64 (ddd, *J* = 18,1, 9,5, 4,2 Hz, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=422,2.

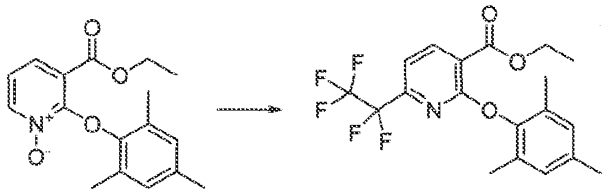
Passaggio 2: etil 2-(mesitilossi)-6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)nicotinato



Etil 2-(mesitilossi)-6-(3-(trifluorometil)-4,5-diidro-3*H*-pirazol-3-il)nicotinato (1,7 g, crude, 3,9 mmoli) è stato sciolto in *m*-xilene (25 mL). La soluzione è stata tenuta a riflusso delicato per 2 ore. TLC mostra che la reazione era completa. Il solvente è stato rimosso e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (0-10%), per dare 1,6 g, grezzo (resa quantitativa), come una miscela non separabile (1:1) di etil 6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato, e etil 6-[-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (stereochimica indefinita dell'olefina). Al fine di rimuovere l'alchene, la miscela di 6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato e etil 6-[(2Z o 2E)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-il]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (1,5 g, 3,81 mmoli, 1:1) è stata sciolta in *terz*-butanolo (5 mL). Acqua (3 mL) è stata aggiunta seguita da acido citrico (549 mg, 2,86 mmoli) e potassio osmio(VI) ossido deidrato (1,4 mg). Infine, 4-metilmorfolina *N*-ossido monoidrato (568 mg, 4,2 mmoli) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. LCMS mostra 50% di conversione. Potassio osmio(VI) ossido deidrato (1,4 mg) è stato aggiunto e la reazione è stata tenuta in agitazione fino a quando HPLC mostrava che la reazione era completa (approssimativamente 40 ore). La reazione è stata concentrata per rimuovere la maggior

parte del *terz*-butanolo. La risultante miscela acquosa è stata diluita con etil acetato (60 mL) e lavato con acqua (10 mL), salamoia (10 mL), seccata su solfato di sodio anidro e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (0-10% poi 50%), per dare etil 6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (600 mg, 40%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 0,96 - 1,05 (m, 2 H), 1,15 -1,23 (m, 2 H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 6,85 (s, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 394,0.

PREPARAZIONE 55: etil 2-(mesitilossi)-6-(perfluoroetil)nicotinato



In una provetta sigillata, 3-(etossicarbonil)-2-(mesitilossi)piridina 1-ossido (1,85 g, 6,14 mmoli) è stato sciolto in tetraidrofurano anidro (18,5 mL) con fluoruro di cesio seccato alla fiamma (sotto alto vuoto) (93 mg, 0,05 mmoli) poi trimetil(pentafluoroetil)silano (3,53 g, 18,4 mmoli) è stato aggiunto a 0 °C e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente sotto azoto per 5 giorni. Acqua distillata (10 mL) e etil acetato (50 mL) sono stati aggiunti al materiale grezzo. La fase organica è stata separata, seccata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il risultante residuo è stato purificato su gel di silice usando 0-10% etil acetato in eptano per fornire etil 6-(pentafluoroetil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (480 mg, 25%) come un olio. $[M + H]^+$ = 404,1 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 2,03 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 7,8Hz, 1 H).

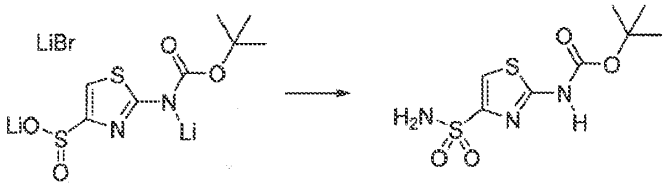
PREPARAZIONE 56: terz-butil (4-solfamoiltiazol-2-il)carbammato

Passaggio 1: litio (*terz*-butossicarbonil)(4-solfinatotiazol-2-il)ammide



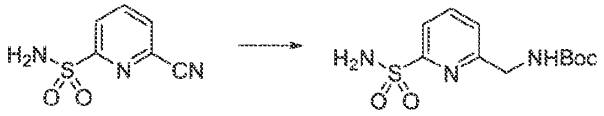
Metillitio (0,70 mL, 1,6 M in dietil etere, 1,1 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di *terz*-butil *N*-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)carbammato (279 mg, 1,00 mmoli) in tetraidrofurano anidro (2 mL) e dietil etere anidro (2 mL) a -78 °C. Dopo 5 min, *terz*-butil litio (1,2 mL, 1,7 M in pentano, 2 mmoli) è stato aggiunto a -78 °C. Una sospensione gialla chiara si è formata. Dopo 20 min, diossido di zolfo (gas) è stato fatto gorgogliare nella reazione a -78 °C per 5 min. Si è ottenuta una soluzione gialla chiara. La reazione è stata lasciata riscaldare lentamente fino a temperatura ambiente e agitata durante la notte. La miscela di reazione è stata concentrata ad essiccazione e il residuo è stato triturato con dietil etere (10 mL) per dare un solido giallo chiaro (390 mg), che è una miscela di litio (*terz*-butossicarbonil)(4-solfinatotiazol-2-il)ammide e litio bromuro, $[M+Na]^+$ = 287,0.

Passaggio 2: *terz*-butil (4-solfamoiltiazol-2-il)carbammato



Acido idrossilammina-O-solfonico (147 mg, 1,2 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di litio 2-{[(*terz*-butossi)carbonil]ammino}-1,3-tiazolo-4-solfinato (330 mg, contenente litio bromuro, 0,91 mmoli) e sodio acetato (148 mg, 1,8 mmoli) in acqua (4 mL) a 0 °C. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Quantità abbondanti di solidi precipitavano. HPLC mostrava conversione completa. La miscela è stata agitata a 0 °C per 5 min. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua fredda (1 mL) e seccato sotto alto vuoto per dare *terz*-butil *N*-(4-carbamoil-1,3-tiazol-2-il)carbammato (130 mg, 51%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (s, 9 H), 7,43 (s, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 11,84 (s largo, 1 H), $[M+Na]^+$ = 302,0.

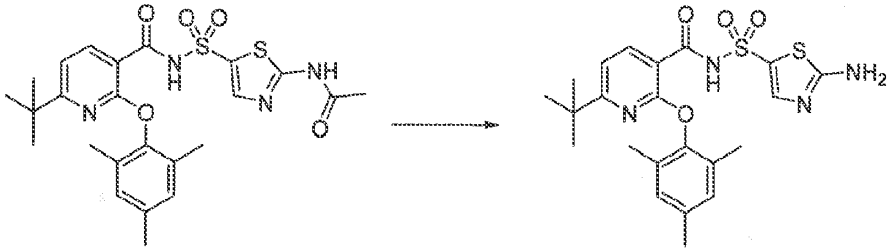
PREPARAZIONE 57: *terz*-butil ((6-solfamoilpiridin-2-il)metil)carbammato



Una soluzione di 6-cianopiridin-2-solfonammide (1,00 g, 5,46 mmoli) in metanolo (25 mL) e ammoniaca (5 mL di una soluzione 7,0 N in metanolo, 35 mmoli) è stato trattato con una spatola di Nichel di Raney (2800, impasto in acqua). Il pallone è stato spurgato tre volte con idrogeno poi lasciato agitare a temperatura ambiente sotto

un'atmosfera di idrogeno per 18 ore. La miscela di reazione grezza è stata filtrata su un panello di celite, lavata con metanolo, e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso in diclorometano (25 mL) e trattato in successione con trietilammina (1,52 mL, 1,0,9 mmoli) e di-*terz*-butil dicarbonato (1,55 g, 7,10 mmoli). Dopo circa 1 ora, tetraidrofurano (10 mL) è stato aggiunto nel tentativo di aiutare a solubilizzare la miscela di reazione. Dopo un'altra ora, la reazione è stata concentrata a pressione ridotta, trasferita a un imbuto separatore da 250-mL con acqua (50 mL) ed estratta con etil acetato (3 x 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (50 mL), seccati su solfato di sodio anidro, filtrati, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su 40g di gel di silice utilizzando un gradiente da 50% fino a 100% etil acetato in eptani per dare *terz*-butil ((6-solfamoilpiridin-2-il)metil)carbammato (217 mg, 14%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, Acetone-d_6) ppm 1,43 (s, 9 H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,48 - 6,77 (m, 3 H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,97- 8,10 (m, 1H), $[M+Na]^+$ = 310,1.

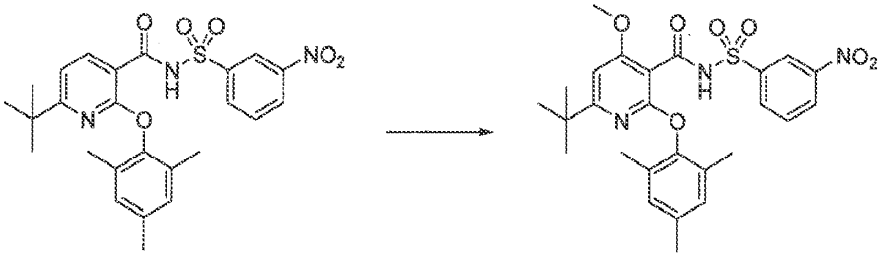
PREPARAZIONE 58: *N*-(2-amminotiazol-5-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1148)



In una fiala da 4mL una soluzione di *N*-(2-acetammidotiazol-5-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (14,6 mg, 0,0269 mmoli) e acido cloridrico acquoso (268,5 µL di 4 M, 1,074 mmoli) in diossano (277,4 µL) è stata agitata a 90 °C per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata e purificata direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e un gradiente di 30-99 acetonitrile in acqua contenenti 5 mM acido cloridrico per dare *N*-(2-amminotiazol-5-il)solfonil-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1148) (5,9 mg, 0,012 mmoli, 45%) come un solido bianco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 7H), 1,04 (s, 10H). ESI-MS *m*/*z*

calc. 474,1, osservato 475,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,11 minuti.

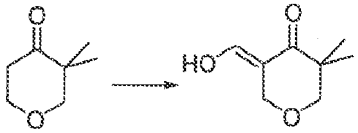
PREPARAZIONE 59: 6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)4-metossi-*N*-((3-nitrofenil)solfonil)nicotinammide



In un recipiente per microonde da 10 mL è stato aggiunto 6-*terz*-butil-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (85 mg, 0,17 mmoli) sciolto in metanolo anidro (684,1 mg, 864,9 µL, 21,35 mmoli) e xilene (850,0 µL) e ad esso è stato aggiunto diacetossipalladio (3,835 mg, 0,01708 mmoli), (diacetossiiodo)benzene (165,0 mg, 0,5124 mmoli), e setacci molecolari 4 Angstrom. La miscela è stata riscaldata in un bagno d'olio a 100 °C per 18 ore. Una seconda aliquota di diacetossipalladio (3,835 mg, 0,01708 mmoli) è stata aggiunta e la miscela di reazione riscaldata in un bagno d'olio a 100 °C per altre 48 ore. La miscela è stata lasciata raffreddare e la miscela è stata filtrata e la risultante soluzione è stata purificata mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e un gradiente di 30-99 acetonitrile in acqua contenenti 5 mM acido cloridrico per dare 6-*terz*-butil-4-metossi-*N*-(3-nitrofenil)solfonil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (20,7 mg, 0,0388 mmoli, 23%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 8,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,03 (s, 10H). ESI-MS *m*/*z* calc. 527,1726, osservato 528,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,2 minuti.

PREPARAZIONE 60: 2-cloro-8,8-dimetil-7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrile

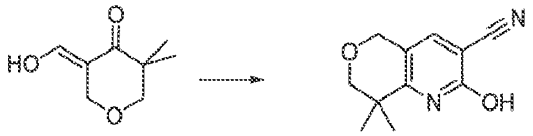
Passaggio 1: 5-(idrossimetilene)-3,3-dimetiltetraidro-4*H*-piran-4-one



Ad una soluzione di 3,3-dimetiltetraidropiran-4-one (1,8 g, 14 mmoli) in etere (50 mL) è stato aggiunto etil formiato (1,040 g, 1,134 mL, 14,04 mmoli). La miscela è stata raffreddata a 0 °C. Sodio etossido (1,051 g, 15,44

mmoli) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente, agitata ovemgiht e poi evaporati ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 2: 2-idrossi-8,8-dimetil-7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrile



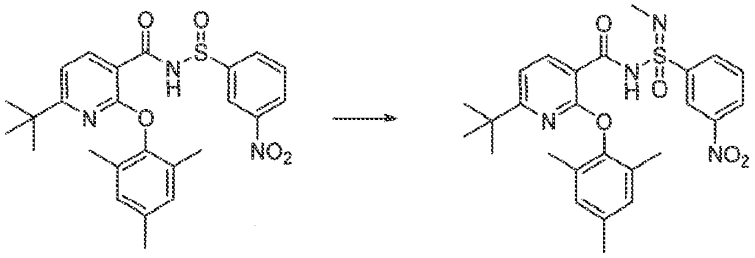
Ad una sospensione di 5-(idrossimetilene)-3,3-dimetil-tetraidropiran-4-one (2,2 g, 14 mmoli) in piridina (100 mL) è stato aggiunto 2-cianoacetammide (1,177 g, 14,00 mmoli). La miscela è stata riscaldata a riflusso durante la notte. La miscela di reazione è stata evaporata ad essiccazione e il residuo è stato ripartito tra etil acetato e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto tre volte con etil acetato, e poi tre volte con una miscela 2:1 di diclorometano e isopropanolo. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati, e evaporati ad essiccazione. Il residuo è stato lavato con metanolo per dare il prodotto (205 mg, 1,00 mmoli,7,1%), ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7,55 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 1,42 (s, 6H).

Passaggio 3: 2-cloro-8,8-dimetil-7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrile



Una miscela di 2-idrossi-8,8-dimetil-7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrile (240, mg, 1,17 mmoli) in ossicloruro di fosforo (2,5 mL, 26,82 mmoli) è stata riscaldata a 105 °C per 6 ore. La miscela di reazione è stata evaporata ad essiccazione. Il residuo è stato aggiunto a gocce ad acqua, e poi estratto tre volte con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati, e concentrati ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-10% etil acetato in esani) per fornire 2-cloro-8,8-dimetil-7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-carbonitrile (240, mg, 1,08 mmoli, 92,3%) come un solido giallo, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7,57 (s, 1H), 4,78 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

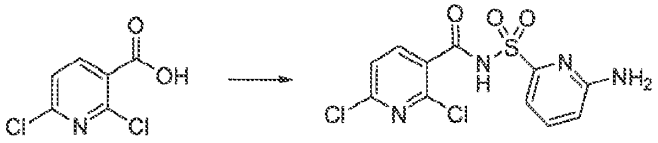
PREPARAZIONE 61: 6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)-*N*-(*N*-metil-3-nitrofenilsolfonimidoil)nicotinammide



Ad una soluzione di *rac*-6-*terz*-butil-*N*-(3-nitrobenzensolfinil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (253 mg, 0,525 mmoli) in acetonitrile (4,1 mL) è stato aggiunto *N*-clorosuccinimmide (217 mg, 1,63 mmoli) a 0 °C. La miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente fino a quando non rimaneva altro materiale di partenza (circa 1 ora). Metilammina (0,79 mL di una soluzione 2,0 M in THF, 1,6 mmoli) è stata aggiunta alla reazione a 0 °C e la miscela è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente e poi spenta per aggiunta di acqua (3 mL). La miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 10 mL), gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio, filtrati, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su 25 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0% fino a 45% etil acetato in eptani per dare 6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)-*N*-(*N*-metil-3-nitrofenilsolfonimidoil)nicotinammide (170 mg, 63% di resa) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,06 (s, 9 H), 2,02 (s, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 6,83 (s, 2 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,83 - 8,87 (m, 1 H), $[M+H]^+$ = 511,1.

PREPARAZIONE 62: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(-metossi-2-metilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 470)

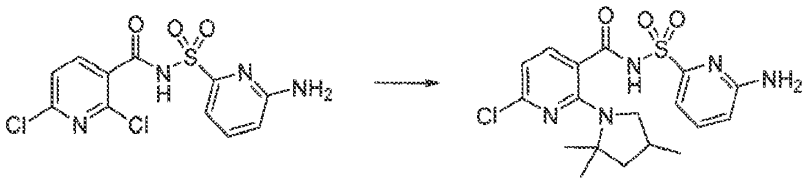
Passaggio 1: *N*-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2,6-dicloronicotinammide



Acido 2,6-dicloro-piridin-3-carbossilico (20,2 g, 105 mmoli) è stato sciolto in *N*,*N*-dimetilformammide (200 mL) e agitato sotto azoto e CDI (25,5 g, 158 mmoli) è stato aggiunto in una porzione. La reazione è stata riscaldata a

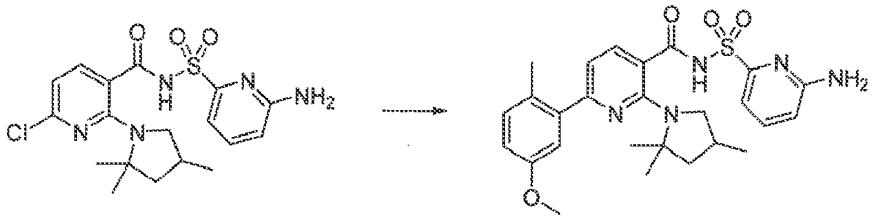
65 °C e riscaldata per 1 h. In un recipiente separato, 6-amminopiridin-2-solfonammide (18,2 g, 105 mmoli) è stata sciolta in *N*,*N*-dimetilformammide (100 mL) sotto azoto e NaH (4,40 g, 60%, 110 mmoli) è stato aggiunto in porzioni per mitigare lo sviluppo di gas e la reazione è stata agitata per 1 h. Le due reazioni sono state combinate in una porzione a 65 °C. La reazione è stata agitata per 30 min e evaporata per rimuovere la maggior parte della *N*,*N*-dimetilformammide. Il residuo è stato versato in ghiaccio e reso acido (pH=-3) per aggiunta di 6M HCl. Solido è stato raccolto per filtrazione e lavato con acqua (100 mL) e metanolo (30 mL) e combinato al seguente materiale grezzo dopo seccato. Il filtrato e i lavaggi sono stati combinati ed estratti con etil acetato (3 x 500 mL). Gli strati organici sono stati lavati una volta con salamoia (500 mL), seccate su solfato di sodio e evaporati. Il materiale grezzo è stato sospeso in un solvente misto di diclorometano/etil acetato/metanolo (30/30/30 mL), la sospensione sonicata per 30 min, e filtrata. Il solido lavato con etere (2 x 150 mL) e seccato per dare 19,8 g solido bianco (54%). Il filtrato è stato inoltre concentrato per dare 6,0 g (16%) di prodotto. LCMS: 347 [M+H]+; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H) ppm

Passaggio 2: *N*-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinammide



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-diclolo-piridin-3-carbossammide (1,02 g, 2,94 mmoli), 2,2,4-trimetilpirrolidina (Acido cloridrico (1)) (1,319 g, 8,814 mmoli), e potassio carbonato (2,030 g, 14,69 mmoli) sono stati combinati in dimetilsolfossido (8,160 mL) e riscaldati a 100 °C per 16 h. La reazione è stata diluita con acqua e il pH è stato regolato a 7. La miscela acquosa è stata estratta con etil acetato (3 × 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e evaporati. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con 0-100% etil acetato in esani per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (700, mg, 1,65 mmoli, 56,2%) ESI-MS *m*/*z* calc. 423,1132, osservato 424,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,63 minuti.

Passaggio 3:



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (42 mg, 0,10 mmoli), acido (5-metossi-2-metil-fenil)boronico (25 mg, 0,15 mmoli), tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (11 mg, 0,010 mmoli), e 2M carbonato di potassio acquoso (0,2 mL, 4 mmoli) sono stati combinati in *N*,*N*-dimetilformammide (1 mL) e irradiati nel reattore a microonde per 20 min a 120 °C. La reazione è stata filtrata e purificata mediante LC/MS utilizzando un gradiente di 10-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-metossi-2-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 470) come un sale di acido cloridrico (12 mg, 0,022 mmoli, 22%). ESI-MS *m*/*z* calc. 509,21, osservato 510,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,42 minuti.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(o-tolil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 761),

N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1538),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciclopropil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1627),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1636)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 630),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 890),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 852),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 946),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 614),

terz-butil 5-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]-3,6-diidro-2*H*-piridin-1-carbossilato (Composto 1371),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-5-(6-isopropossi-3-piridil)pirazina-2-carbossammide (Composto 1651),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-3-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazina-2-carbossammide (Composto 1526),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-norbornan-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1378),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1423),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6,6-dimetil-2,3-diidropiran-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1369),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2H-piran-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1438),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidrofuran-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1455),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilpropil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1489),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1500),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1503),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilprop-1-enil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1510),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1524),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-tetraidrofuran-3-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1534),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-3-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1632),

6-(1-acetil-4-piperidil)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1634) (Composto 946),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesen-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1664),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-ciclopropiletil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1677),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1672),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-5,5-dimetil-cicloesil)-2-[(4S)-2,2,4-trimedilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1439),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,3-dimetil-6-osso-cicloesen-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1462),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isopropil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1505),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-etil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto

1507),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1594),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-4-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1595),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-isobutil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1599),

terz-butil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 1624),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metilprop-1-enil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1683),

terz-butil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]-2,3-diidropirrolo-1-carbossilato (Composto 1684),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 822),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1334),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 712),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1099),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(p-tolil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 456),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 695),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1194),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 644),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1021),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 440),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 693),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 504),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1020),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1100),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 847),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1109),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1094),

N-[(6-mino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 1266),

N-[(6-mino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide

(Composto 692),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-(4-metil-1-piperidil)piridin-3-carbossammide (Composto 777),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fenil-piridin-3-carbossammide (Composto 805),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1029),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-metossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1215),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-etossi-5-fluorofenil)piridin-3-carbossammide (Composto 551),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 459),

N-[(6-ammino-2-pirridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1197),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 563),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isopropilfenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1343),

N-[(6-mino-2-piridil)solfonill-6-(4-cloro-3 isopropossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 788),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 773),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 807),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-isobutossifenil)piridin-3-carbossammide (Composto 957),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-metossi-2-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1141),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 1078),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2472),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2587),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1967),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2199),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(m-tolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2339),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1819),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2016),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2666),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2240),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2229),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(4-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2327),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1947),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-etossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2050),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2,3-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2110),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-etossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2570),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3,5-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pindine-3-carbossammide (Composto 1716),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(4-etossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2525),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2,5-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2489),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1897),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2156),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(4-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2120),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-[2-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2070),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1725),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-[3-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2029),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2045),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-[4-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1763),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2414),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-l-il]solfonil-6-[3-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2220),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1900),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3,5-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1839),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3,4-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2605),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2,3-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2225),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(2,5-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1736),

N-[(3S)-3-amminopirrolin-1-il]solfonil-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2490),

2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-

carbossammide (Composto 382),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-isobutossifenil)-N-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 710),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(2-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 681),

6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 832),

6-(4-cloro-3-isobutossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1234),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-metossi-2-piridil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1236),

6-(4-cloro-3-isopropossi-fenil)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 701),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isopropossi-fenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1285),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isobutossifenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 1335),

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isopropilfenil)-*N*-(1H-pirazol-5-ilsolfonil)piridin-3-carbossammide (Composto 414),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-metil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1269),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-5-metil-2-(2,2,4-trimediilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 995),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossifenil)-5-metil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 455),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-metossifenil)-5-metil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 833),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluorofenil)-5-metil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 763),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-metil-piridin-3-carbossammide (Composto 483),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-5-metil-piridin-3-carbossammide (Composto 486),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-metossi-2-metil-fenil)-5-metil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1287),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-metossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1254),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 643),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropil-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 896),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropil-4-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1262),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1067),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirtolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 631),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropilpirazol-3-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1242),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-[isobutil(metil)ammino]-4-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-

3-carbossammide (Composto 898),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossipirazin-2-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1252),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-isopropossipirazin-2-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 965)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropossipirimidin-5-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 844),

N-[(6-aniino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-2-metil-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 616),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-(2-idrossi-2-metbil-propossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1424),

N-(benzensolfonil)-6-[3-fluoro-5-(3-idrossi-2-metil-propossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1515),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-(3-idrossi-2-metil-propossi)feni]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1567),

N-(benzensolfonil)-6-[3-fluoro-5-(2-idrossi-2-metil-propossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1581),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-l-il]-6-(5-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 400),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[5-(ciclopentossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 495),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 526),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(5-isobutossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1224),,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1379),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-difluorofenil)-2-[(4,S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2291,),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1822),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,5-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2105),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-3-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2403),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1871),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2205),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2623),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5-etossi-2-fluoro-fenil)--2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2149),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-2-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1847),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-4-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1808),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2018),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-4-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2665),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-clorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2183),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metil-1-naftil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2126),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2539),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2245),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2223),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2040),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4,5-difluoro-2-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2334),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2593),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluoro-2-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2006),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(o-tolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1766),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2048),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-difluoro-4-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2302),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluoro-4-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2457),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-difluoro-5-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1998),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metossi-2,3-dimetil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2450),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2447),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2164),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1H-indol-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2054),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2241),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilindol-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2401),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-cianofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2437),

terz-butil 2-[5-[(2-ammino-3-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]indolo-l-carbossilato (Composto 2657),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1790),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-etossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1945),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

(Composto 1873),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-cianofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1824),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2435),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-cianofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2096),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1731),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2446),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1714),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2290),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metossi-2,6-dimetil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2607),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1-isobutilpirazol-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2231,),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2244),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-l-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1980),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-4-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2646),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(dimetilammino)-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2319),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-2-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1866),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(idrossimetil)-5-metossi-fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2065),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2564),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-isochinolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2418),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-6-metossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2628),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1854),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2268),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2091),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2272),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1713),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-clorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2367),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetilisossazol-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2215),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-idrossi-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1999),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(difluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2644),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(m-tolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1829),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(p-tolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2132),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2653),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2046),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2349),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,5-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1951),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidrobenzofuran-7-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2163),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metossi-3-metil-fenil)-2-[(48)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1747),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2592),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2426),

N-[(2-ammino-3-pirldil)solfonil]-6-(2-metossi-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidia-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2380),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(idrossimetil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1738),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-metossi-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2379),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2660),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-3-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2158),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2413),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1851),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-isobutil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2150),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-6-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2033),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-3-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2562),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2664),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2189),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2052),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-5-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2474),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-2-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2482),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1869),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-4-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1818),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-metossi-fenil)-2-[(48)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2355),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(idrossimetil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2590),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-3-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2124),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2345),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-naftil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2280),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1-naftil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1857),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1958),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-clorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2066),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2127),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,4,5-trifluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2035),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2613),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2522),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-isopropilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2172),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2667),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1964),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2515),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2017),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-isopropossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1903),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1944),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-isobutossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2448),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isopropilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 1991),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,6-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1994),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-isopropilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2368),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,3-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2436),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2257),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,5-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2195),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-idrossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1820),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(idrossimetil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1706),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-idrossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1712),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetossifenil)-2[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1705),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2505),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-metossifenil)-2-[(4S)-2,2,4,-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1962),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1825),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-metossi-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2494),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(idrossimetil)-4-metossi-fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1707),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,4-dimetossipirimidin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2008),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimediilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1930),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1922),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-2,5-dimetil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2227),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1910),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2616),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2658),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2638),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,2-difluoro-1,3-benzodiosso1-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2104),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-idrossi-5-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2232),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2372),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2236),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2203),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-5-metii-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2034),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2566),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-2-idrossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2386),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-nimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2555),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-4-metil-fenil)-2-[(4s)-2,2,4-trimediilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2043),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,4-difluorofenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2559),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossifenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1969),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1785),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-difluoro-4-isopropossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2608),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-4,5-dimetil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1931),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 2392),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3,5-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1771),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-metil-2-propossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2085),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2296),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,3-dimetilfenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2287),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-sobutilpirazol-3-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2114),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2366),

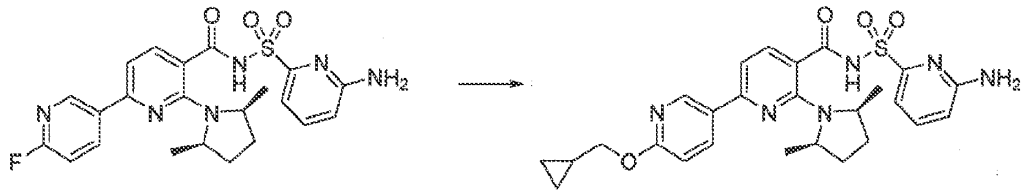
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(difluorometossi)-3-metil-fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2543),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2394),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-2-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 536), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-metossi-2,5-dimetil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1259).

PREPARAZIONE 63: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(ciclopropilmetossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 789)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-fluoro-3-piridil)piridin-3-carbossammide (50, mg, 0,11 mmoli) e ciclopropilmetanolo (77 mg, 1,1 mmoli) sono stati combinati in DMSO (1 mL), raffreddati a 0 °C e NaH (12,75 mg, 0,5315 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è stata riscaldata a 90 °C per 3h. La miscela di reazione è stata filtrata e poi purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (50 × 21,2 mm, 5 µm dimensioni particellari) venduta da Phenomenex (pn: 00B-4252-P0-AX), e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti, Fase mobile A = H_2O (contenenti 5 mM HCl), Fase mobile B = CH_3CN, Portata = 35 mL/min, volume di iniezione = 950 µL, e temperatura della colonna = 25°C. L'assorbimento UV a 254nm viene usato per raccogliere le frazioni. Le frazioni desiderate sono state raccolte, neutralizzate con 20mL di $NaHCO_3$;, estratte con etil acetato, lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio, filtrate, e concentrate per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(ciclopropilmetossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 789) (24 mg, 0,046 mmoli, 42%), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 2H), 7,01 (bs, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,23 (bs, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,86 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H), 1,25 (dddd, *J* = 11,9, 7,3, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,59 - 0,49 (m, 2H), 0,36 - 0,26 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 522,2049, osservato 523,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,96 minuti

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1270),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-4-metil-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide(Composto 1656),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 1512),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-4-metil-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1637),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(difluorometossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1679),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isobutossi-2-metil-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1537),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(2-etossietossi)etil-metil-ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2684),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-etossietil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2685),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-etossietilammino)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2686),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-2-metil-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1623),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-4-metil-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1514),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-[6-(isobutilammino)-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 1398),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[[(1S)-1,3-dimetilbutil]ammino]-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1463),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-[6-[isobutil(metil)ammino]-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 1506),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-[6-(1-etilpropilammino)-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 1397),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[[(1S)-1,2-dimetilpropil]ammino]-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1399),

N-(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[isopropil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2687),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isopropilammino)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2688),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[etil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2689),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[[(1R)-1,2-dimetilpropil]ammino]-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1442),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[[(1R)-1,3-dimetilbutil]ammino]-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1527),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(4-isobutossi-2-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 389),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 397),

metil 2-[[5-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]-2-piridil]ossi]propanoato (Composto 723),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossipirazin-2-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1523),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[isobutil(metil)ammino]-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 412),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isobutossi-2-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 432),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isopropilammino)-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 437),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 471),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isobutossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 544),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isobutilammino)-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 569),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(1-etilpropossi)-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 580),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 708),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(1,2-dimetilpropossi)-2-piridil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 717),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)pirazin-2-il]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 779),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 796),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-2-metil-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 814),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[isobutil(metil)ammino]-2-metil-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 827),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(1,3-dimetilbutossi)-2-piridil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 846),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopentilossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 848),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-4-metil-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetipirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 851),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-4-metil-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 905),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isopropilammino)-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 951),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossipirazin-2-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 988),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-(6-isobutossi-2-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1011),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isobutilammino)-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1059),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1062),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(1-etilpropossi)-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1076),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopentilossi-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1135),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-4-metil-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1160),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-3-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1181),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-2-piridil]-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1328),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 1345),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(1,3-dimetilbutossi)-4-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 384),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(isobutilammino)-4-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 523),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-propossi-4-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 491),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isobutossi-4-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-l-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1192),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isopropossi-4-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 402),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isobutossi-4-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1618),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-3-metil-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1645),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-3-metil-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1659),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1663),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-5-metil-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1610),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-5-metil-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1363),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-3-metil-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1383), *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isobutilammino)-3-metil-2-piridil]-2-

(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1417),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropossi)-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1504),

N-[(6-ammino-2-piridil}solfonil]-6-[6-(ciclobutossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 428),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-ii]-6-[6-(2-idrossi-1-metil-etossi)-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 998),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[(1R)-2-benzilossi-1-metil-etossi]-3-piridil]-2-[(2S,SR)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 576),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1727),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1915),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-[2-(2-azidoetossi)etossi]etossi]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isobutossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1741),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[isobutil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2279),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[5-metil-6-[(1R)-1-metilpropossi]-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2576),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2170),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(2-etossietossi)etossi]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1715),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[5-metil-6-[(1S)-1-metilpropossi]-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1728),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-[2-(2-isopropossietossi)etossi]etossi]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1787),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(3-but-3-inildiazirin-3-il)etossi]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-etossietossi)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2404),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-isopropossietossi)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1973),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-metossietossi)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2582),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(2-etossietossi)-6-metil-4-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1948),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(2-isopropossietossi)-6-metil-4-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2079),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-(dietilammino)-6-metil-4-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1739),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-isobutossi-6-metil-4-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2010),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[2-[2-(2-etossietossi)etossil-6-metil-4-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1812),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-6-metil-4-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2364),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(24-isopropossi-6-metil-4-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-

3-carbossammide (Composto 2306),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-metossi-6-metil-4-piridil)-2-[(48)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1748),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1702),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(2-etossietossi)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2497),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2651),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(2-etossietossi)etossil-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1783),

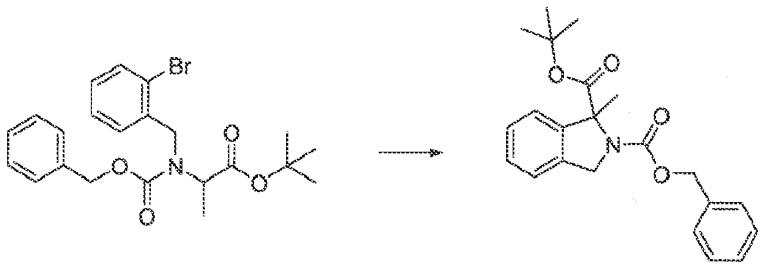
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(2-isopropossietossi)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1695),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-[6-[(1-metilciclopropil)metossi]-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 454), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(ciclopropossi)-3-piridil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1125).

PREPARAZIONE 64: Acido 1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico

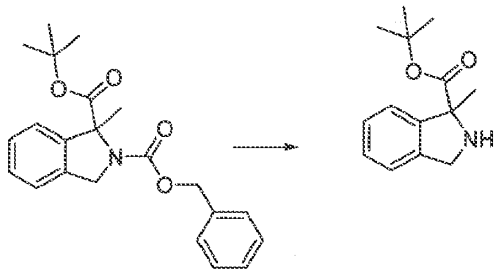
Passaggio 1: 2-Benzil 1-(*terz*-butil) 1-metilisoindolina-1,2-dicarbossilato



Una soluzione di *terz*-butil 2-[benzilossicarbonil-[(2-bromofenil)metil]ammino]propanoato (2,69 g, 6,00 mmoli) in diossano (30 mL) è stata spurgata con azoto per 2 minuti. 2-(2-Difenilfosfanilfenil)-*N*,*N*-dimetil-anilina (228,9

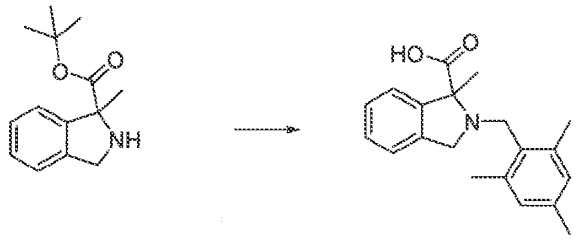
mg, 0,6000 mmoli) è stata aggiunta sotto azoto seguito dall'aggiunta di tris(dibenzilideneacetone)dipalladio(0) (274,7 mg, 0,3000 mmoli). Litio terz-butossido (960,7 mg, 12,00 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è stata riscaldata a 90 °C per 16 ore, diluita con etil acetato e filtrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-10% etil acetato in esani) per fornire 2-benzil 1-(*terz*-butil) 1-metilisoindolina-1,2-dicarbossilato (1,4 g, 3,8 mmoli, 63%). ESI-MS *m*/*z* calc. 367,17834, osservato 368,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,75 minuti.

Passaggio 2: *terz*-butil 1-metilisoindolina-1-carbossilato



Una soluzione di 2-benzil 1-(*terz*-butil) 1-metilisoindolina-1,2-dicarbossilato (718 mg, 1,95 mmoli) in metanolo (50 mL) è stata spurgata con azoto per 2 minuti. Palladio su carbone (10% p/p, 104,0 mg, 0,09770 mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata posta sotto un'atmosfera di idrogeno per 16 ore. Il catalizzatore è stata rimossa per filtrazione attraverso celite e il filtrato è stato concentrato ad essiccazione per fornire *terz*-butil 1-metilisoindolina-1-carbossilato (400, mg, 1,71 mmoli, 87,7%). Il materiale grezzo è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

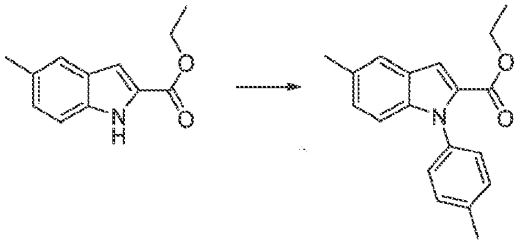
Passaggio 3: acido 1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico



Ad una soluzione di *terz*-butil 1-metilisoindolina-1-carbossilato (1,5 g, 6,4 mmoli) in acetonitrile (75,00 mL) è stato aggiunto 2-(clorometil)-1,3,5-trimetil-benzene (1,084 g, 6,429 mmoli) e cesio carbonato (4,190 g, 12,86 mmoli). La miscela è stata riscaldata a 90 °C durante la notte, e poi ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato

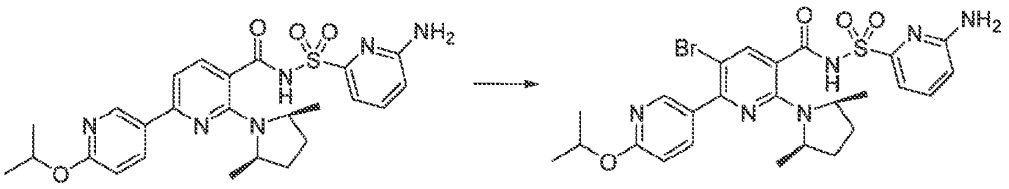
acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati, e concentrati ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice su colonna utilizzando un gradiente di 0-5% etil acetato in esani per fornire *terz*-butil 1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilato. Questo materiale è stato poi sciolto in diossano (3,2 mL) e acido cloridrico in diossano (5 mL di 4 M, 20,00 mmoli) è stato aggiunto alla miscela. La miscela è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela è stata poi agitata a 70°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, il precipitato è stato filtrato e lavato con diossano per dare un solido biancastro, acido 1-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossilico (0,98 g, 3,2 mmoli, 49%) ESI-MS *m*/*z* calc. 309,17288, osservato 310,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,18 minuti (corsa di 3 min).

PREPARAZIONE 65: Etil 5-metil-1-(p-tolil)-1*H*-indolo-2-carbossilato



Una miscela di etil 5-metil-1*H*-indolo-2-carbossilato (2,032 g, 10,00 mmoli), 1-iodo-4-metil-benzene (2,180 g, 10,00 mmoli), iodorame (95,22 mg, 0,5000 mmoli), *N*1,*N*2-dimetilcicloesano-1,2-diammina (284,5 mg, 315,4 µL, 2,000 mmoli), e potassio fosfato (4,458 g, 21,00 mmoli) in toluene (50,00 mL) è stata riscaldata a riflusso per 22 ore. La reazione raffreddata è stata filtrata e evaporata. Il residuo verde è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-15% etil acetato in esani per dare etil 5-metil-1-(*p*-tolil)-1*H*-indolo-2-carbossilato (1,43 g, 4,875 mmoli, 48,74%) come un olio incolore. ESI-MS *m*/*z* calc. 293,14, osservato 294,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,83 minuti (corsa di 1 minuto).

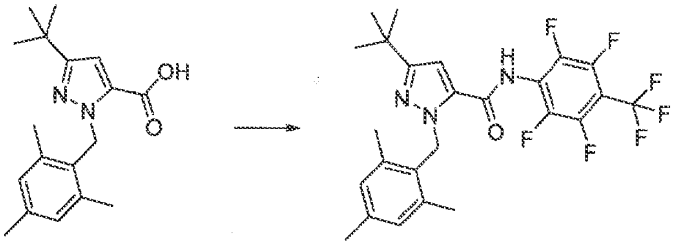
PREPARAZIONE 66: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-2-[(2*S*,5*R*)-2)5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossamise (Composto 390)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (147,4 mg, 0,2887 mmoli) in acido acetico (1,5mL) è stato trattato con bromo (69,20 mg, 22,31 µL, 0,4330 mmoli) e agitato a temperatura ambiente per 1 ora. La risultante sospensione gialla è stata diluita con acqua (20 mL), spenta a pH 2-3 per aggiunta di bicarbonato di sodio acquoso saturo ed estratta con diclorometano. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia in gel di silice (12g) con un gradiente lineare di 0 fino a 5% metanolo in diclorometano per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 390) (90, mg, 0,14 mmoli, 50,%) come una schiuma gialla ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,7,2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,6,0,7 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,32 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 8,9, 5,3 Hz, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). ESI-MS *m*/*z* calc. 588,1154, osservato 589,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,25 minuti.

PREPARAZIONE 67: 3-(*terz*-butil)-4-metossi-1-(2,4,6,trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilico

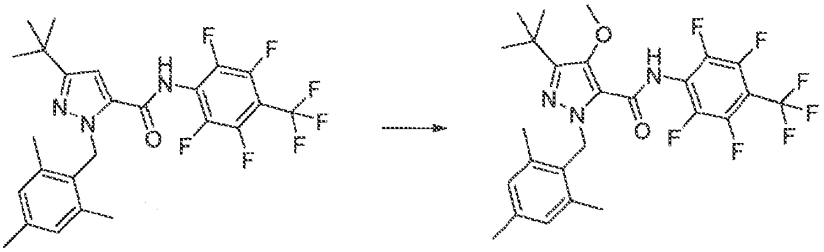
Passaggio 1: 3-(*terz*-butil)-*N*-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide



In un pallone da 20 mL sigillato contenente acido 5-*terz*-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico 1 (500, mg, 1,66 mmoli) è stato aggiunto *N*-metilpirrolidinone (5,000 mL) e diisopropilammina (537,7 mg, 724,7 µL, 4,160 mmoli) seguito da una soluzione di anidride propilfosfonica (2,118 mL di 50 %p/v,

3,328 mmoli) e 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)anilina (426,5 mg, 1,830 mmoli) e la risultante miscela è stata agitata a 80°C per 16 ore. Il materiale è stato diluito con etil acetato (10 mL), lavato con acqua e lo strato organico è stato estratto. Lo strato organico è stato lavato due volte con una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato, seguito da salamoia. Il materiale è stato seccato su solfato di sodio anidro, filtrato, e concentrato sotto vuoto. Il risultante materiale grezzo è stato adsorbito su celite e purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice ((40 g) usando un gradiente di 0 fino a 50% etil acetato) per dare 5-*terz*-butil-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (748 mg, 1,44 mmoli, 86,4%). ESI-MS *mlz*, calc. 515,1808, osservato 516,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,58 minuti, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

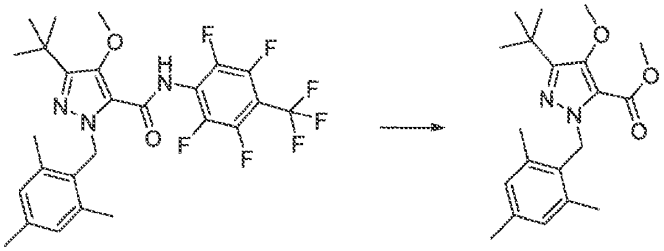
Passaggio 2: 3-(*terz*-butil)-4-metossi-*N*-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossammide



5-*terz*-Butil-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (200, mg, 0,388 mmoli), metanolo anidro (1,554 g, 1,965 mL, 48,50 mmoli), xilene (2,000 mL), diacetossipalladio (8,711 mg, 0,03880 mmoli), (diacetossiiodo)benzene (374,9 mg, 1,164 mmoli), e setacci molecolari 4A sono stati combinati in una fiala tappata da 10 mL. La miscela è stata riscaldata in un bagno d'olio a 100 °C per 40 ore. La miscela è stata lasciata raffreddare è stata diluita con acqua, estratta tre volte con diclorometano (10 mL), e le fasi organiche combinate sono state lavate con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio e poi una soluzione acquosa satura di sodio cloruro. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e poi purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (24 g) utilizzando un gradiente di 0 fino a 50% etil acetato in esani per dare 5-*terz*-butil-4-metossi-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (161 mg, 0,295 mmoli, 76,1%) come un solido

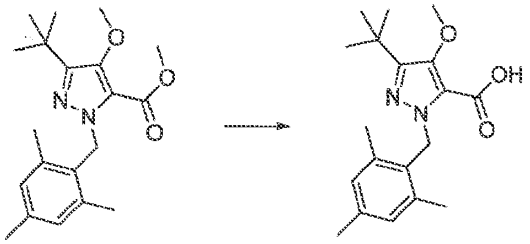
biancastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 545,19135, osservato 546,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,76 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (s, 9 H).

Passaggio 3: Metil 3-(*terz*-butil)-4-metossi-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato



5-*terz*-butil-4-metossi-*N*-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (161 mg, 0,295 mmoli) è stata sciolta in tetraidrofurano anidro (3,220 mL) e alla miscela è stato aggiunto (bis(trimetilsilil)ammino)litio (442,7 µL di 1 M in tetraidrofurano, 0,4427 mmoli) a 0 °C e la risultante miscela è stata lasciata in agitazione per 10 minuti. Poi metil cloroformiato (83,66 mg, 68,41 µL, 0,8853 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata lasciata in agitazione per un'ora, e poi concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato ridisciolto in tetraidrofurano anidro (3,220 mL) e poi la miscela è stata raffreddata a 0 °C in un bagno di acqua ghiacciata. Sodio metossido (319,0 µL di 25 %p/v in metanolo, 1,476 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti. La miscela è stata diluita con acqua, estratta tre volte con etil acetato (10mL) e le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia. La miscela è stata seccata su solfato di sodio, e poi purificata mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando un gradiente da 10 fino a 99% acetonitrile in acqua contenente 5 mM acido cloridrico acquoso per dare metil 3-(*terz*-butil)-4-metossi-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato (25,8 mg, 0,0749 mmoli, 25,4%) come un solido biancastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 344,21, osservato 345,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,92 minuti.

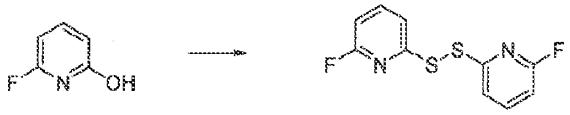
Passaggio 4: acido 3-(terz-butil)-4-metossi-1-(2,4,6-bimutilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilico



A metil 3-(*terz*-butil)-4-metossi-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilato (30, mg, 0,087 mmoli) in tetraidrofurano anidro (600,0 µL) è stato aggiunto sodio idrossido (108,9 µL di 4 M, 0,4355 mmoli), la miscela è stata riscaldata a 70°C e agitata per 3 ore. La miscela è stata lasciata raffreddare e poi è stata purificata direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando un gradiente da 10 fino a 99% acetonitrile in acqua contenente 5 mM acido cloridrico acquoso per dare acido 3-(terz-butil)-4-metossi-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-pirazolo-5-carbossilico (27,3 mg, 0,0826 mmoli, 95%) come un solido biancastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 330,19434, osservato 331,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,08 minuti.

PREPARAZIONE 68: *N*-[ammino-(6-ammino-2-piridil)-osso-$I^{6}solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1602) (Composto 1481) (Composto 515)

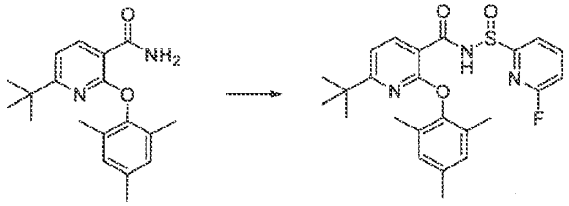
Passaggio 1: 2-fluoro-6-[(6-fluoropiridin-2-il)disolfanil]piridina



Una miscela di 2-fluoro-6-idrossipiridina (1,13 g, 10,0 mmoli) e fosforo pentasolfuro (4,44 g, 20,0 mmoli) in toluene (50 mL) è stata tenuta a riflusso per 18 ore. Una volta raffreddato, il pallone è stato posto in un bagno di ghiaccio e spento con acqua (50 mL) e poi basificato ad un pH di circa 8-9 con 25% NaOH. La miscela è stata filtrata su celite per rimuovere alcuni solidi che erano ancora presenti e lavato con acqua (50 mL) e etil acetato (200 mL). La miscela bifasica è stata trasferita a un imbuto separatore da 1,0 L, estratti e gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con etil acetato (100 mL), e gli strati organici sono stati poi combinati, lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo da 0% fino a 10% etil acetato in eptani per dare 2-fluoro-6-[(6-fluoropiridin-2-il)disolfanil]piridina (304 mg, 23,7% di resa) come un

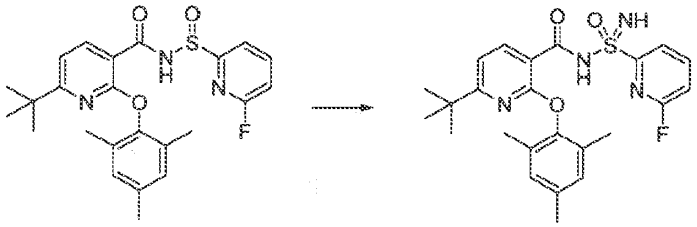
olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 6,75 (ddd, *J* = 8,0, 2,7, 0,5 Hz, 1 H), 7,49 (ddd, *J* = 7,7, 2,1, 0,6 Hz, 1 H), 7,72 (q, *J* = 7,9 Hz, 1 H), $[M+H]^+$ = 257,0.

Passaggio 2: 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoropiridin-2-il)solfinil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di 2-fluoro-6-[(6-fluoropiridin-2-il)disolfanil]piridina (744 mg, 2,90 mmoli) e 6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (906 mg, 2,90 mmoli) in piridina (10 mL) e acetonitrile (10 mL) è stato aggiunto bromo (0,172 mL, 3,36 mmoli) a gocce a 0 °C. Dopo completamento dell'aggiunta, la miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. Altro bromo (0,087 mL, 1,7 mmoli) è stato aggiunto a temperatura ambiente e la miscela è stata agitata per un'altra ora. Il solvente è stato poi rimosso a pressione ridotta e piridina è stata inoltre co-evaporata con toluene (10 mL) due volte a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (24g) colonna, eluendo da 0% fino a 25% etil acetato in eptano per dare 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoropiridin-2-il)solfinil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (850 mg, 64% di resa) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,08 (s, 9 H), 2,00 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 6,86 (s, 2 H), 7,03 - 7,89 (m, 1 H), 7,12 (d, *J* = 8,0, 1 H), 7,99 - 8,11 (m, 2 H), 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): ppm -64,8 (s, 1 F), $[M+H]^+$ = 456,1.

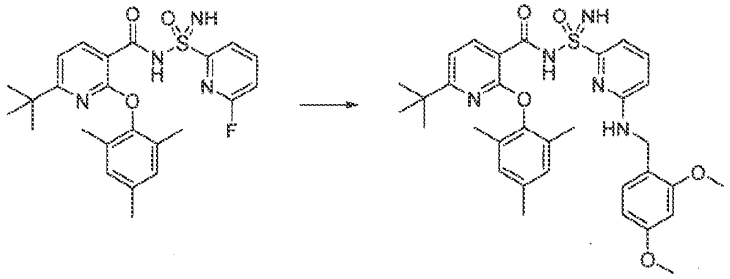
Passaggio 3: 6-(*terz*-butil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-solfonimidoil)-2-(mesitilossi)nicotinammide



Ad una soluzione di 6-*terz*-butil-*N*-[(6-fluoropiridin-2-il)solfinil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (419 mg, 0,920 mmoli) in diclorometano (10 mL) è stato aggiunto *terz*-butil ipoclorito (94,8 µL, 0,87 mmoli) a 0 °C. La miscela è stata agitata a questa temperatura per 2 giorni. Il solvente è stato poi rimosso a

pressione ridotta a meno di 21 °C. Il prodotto grezzo è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. Il residuo è stato sciolto in acetonitrile (11 mL) poi esametildisilazano (1,09 mL, 5,22 mmoli) è stato aggiunto a 0 °C. La miscela è stata agitata per 1 ora a temperatura ambiente poi spenta per aggiunta di acqua (3 mL). La miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 20 mL), seccata su solfato di sodio, filtrata, e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice colonna (24g), eluendo da 0% fino a 5% metanolo in diclorometano, per dare 6-(*terz*-butil)-*N*-(6-fluoropiridin-2--solfonimidoil)-2-(mesitilossi)nicotinammide (286 mg, 70% di resa) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,08 (s, 9 H), 2,03 (s, 6 H), 2,29 (s, 3 H), 6,84 (s, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (ddd, *J* = 8,0, 2,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,94 - 8,11 (m, 2 H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): ppm -64,1 (s, 1 F), $[M+H]^+$ = 471,1.

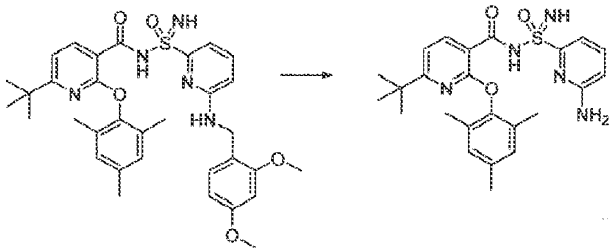
Passaggio 4: 6-(*terz*-butil)-*N*-(6-((2,4-dimetossibenzil)ammino)piridin-2-solfonimidoil)-2-(mesitilossi)nicotinammide



Una miscela di 6-(*terz*-butil)-*N*-(6-((2,4-dimetossibenzil)ammino)piridin-2-solfonimidoil)-2-(mesitilossi)nicotinammide (400, mg, 0,850 mmoli), 2,4-dimetossibenzilammina (0,25 mL, 1,7 mmoli) e trietilammina (0,24 mL, 1,7 mmoli) in dimetilsolfossido (10 mL) è stata agitata a 100 °C durante la notte. Dopo completamento, la miscela è stata diluita con etil acetato (20 mL), lavata con salamoia (2 x 10 mL), seccata su solfato di sodio, filtrata, e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna in fase inversa su una colonna da 25g, eluendo da 0% fino a 100% acetonitrile in acqua contenenti 0,1% acido formico per dare 6-(*terz*-butil)-*N*-(6-((2,4-dinietossibenzil)ammino)piridin-2-solfonimidoil)-2-(mesitilossi)nicotinammide (426 mg, 81,1% di resa) come una schiuma gialla ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,07 (s, 9 H), 2,03 (s, 6 H), 2,27 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 5,18 - 5,35 (s largo, 1 H), 6,36

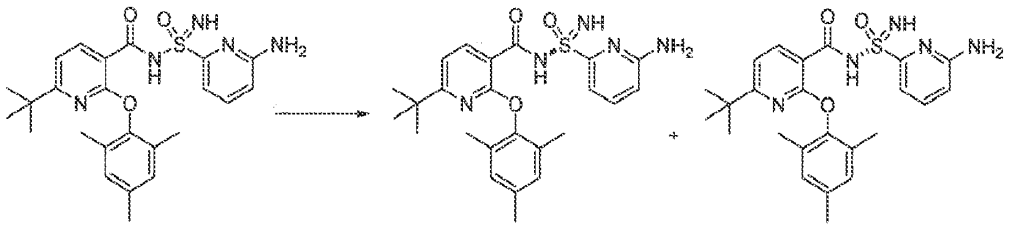
(dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), $[M+H]^+$ = 618,2.

Passaggio 5: *N*-(6-amminopiridin-2-solfonimmidoil)-6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)nicotinammide



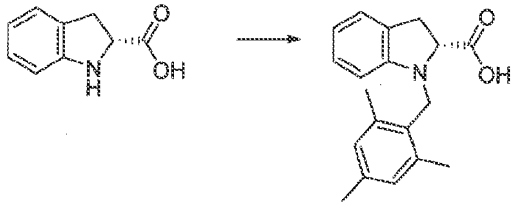
Ad una soluzione agitata di *N*-[ammino(6-{[(2,4-dimetossifenil)metil]ammino]piridin-2-il)osso-λ^6-solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (420 mg, 0,68 mmoli) in diclorometano (50 mL) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (12 mL) e la miscela è stata agitata fino a quando LCMS indicava completamento. La miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (20 mL) e acqua (20 mL) e il pH è stato regolato a più di 6 aggiungendo $NaHCO_3$ Solido. La miscela è stata estratta con diclorometano (2 x 20 mL) e gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna in fase inversa su una colonna da 25g, eluendo da 0% fino a 100% acetonitrile in acqua contenenti 0,1% acido formico per dare *N*-(6-amminopiridin-2-solfonimidoil)-6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)nicotinammide (90, mg, 28% di resa) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + 5 gocce di DMSO-d_6) ppm 0,96 (s, 9 H), 1,90 (s, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 5,78 (s largo, 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 3 H), 7,36 - 7,47 (m, 1 H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), $[M+H]^+$ = 468,1.

Passaggio 6: *N*-[(*S*)-ammino(6-amminopiridin-Z-il)osso-λ^6-solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide e *N*-[(*R*)-ammino(6-amminopiridin-2-il)osso-λ^6-solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide



N-(6-amminopiridin-2-solfonimmidoil)-6-(*terz*-butil)-2-(mesitilossi)nicotinammide è stata sciolta in una miscela di metanolo e dimetilsolfossido (4:1 (v/v)) ad una concentrazione approssimativa di 16 mg/mL. La soluzione è stata sottoposta a SFC chirale (70 µL iniezioni; colonna: Chiralpak OD-H (250 x 21,2 mm), 5µm; fase mobile: 20% metanolo, 80% CO_2; portata: 10,0 mL/min) per dare *N*-[(*S*)-ammino(6-amminopiridin-2-il)osso-λ^6-solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (picco 1, enantiomero 1, 98% ee), e *N*-[(*R*)-ammino(6-amminopiridin-2-il)osso-λ^6-solfanilidene]-6-*terz*-butil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (picco 2, enantiomero 2, 97,3% ee). La stereochimica assoluta è ignota.

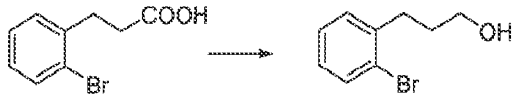
PREPARAZIONE 69: acido (*R*)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)indolina-2-carbossilico



Una sospensione di acido (*R*)-indolina-2-carbossilico (300, mg, 1,84 mmoli) e potassio idrossido (309,5 mg, 5,517 mmoli) è stata agitata in isopropanolo (2,010 mL) per 20 minuti. La miscela di reazione è stata agitata per 20 minuti e è stata trattata con 2-(clommetil)-1,3,5-trimetil-benzene (341,2 mg, 2,023 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato e acqua. La miscela è stata estratta con etil acetato e lo strato acquoso è stata acidificata a pH 5 ed estratto nuovamente con etil acetato. Le fasi organiche combinate sono state lavate con acqua, salamoia, seccate su solfato di sodio, filtrate e concentrate per dare acido (*R*)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)indolina-2-carbossilico (220, mg, 0,745 mmoli, 40,5%) come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 295,15723, osservato 296,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,79 minuti.

PREPARAZIONE 70: *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-1-benzazepin-2-carbossilato

Passaggio 1: 3-(2-bromofenil)propan-1-olo



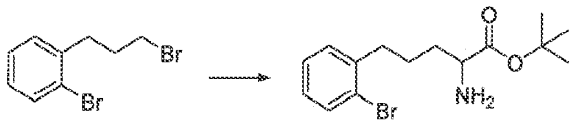
Una soluzione di acido 3-(2-bromofenil)propanoico (1,0 g, 4,4 mmoli) in tetraidrofurano anidro (5,0 mL) è stata trattata con complesso di borano-tetraidrofurano in tetraidrofurano (1,0 M, 7,0 mL, 7,0 mmoli) a 0 °C in un periodo di 15 minuti. La miscela è stata agitata a 0 °C per ancora 1 ora. Dopo completamento, il borano residuo è stato spento mediante cauta aggiunta di acqua (1 mL) e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il risultante residuo è stato sciolto in etere (20 mL) e lo strato organico è stato lavato con acqua (20 mL), salamoia (20 mL), seccato su solfato di sodio, filtrato, e concentrato sotto pressione per dare 3-(2-bromofenil)propan-1-olo come un olio incolore (938 mg, resa quantitativa). Questo composto è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 2: Sintesi di 1-bromo-2-(3-bromopropil)benzene



Ad una soluzione di 3-(2-bromofenil)propan-1-olo (938 mg, 4,36 mmoli) e trifenilfosfina (2,29 g, 8,72 mmoli) in diclorometano anidro (25 mL) è stata aggiunta N-bromosuccinimmide (1,63 g, 9,16 mmoli) a 0 °C e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo completamento, la reazione è stata spenta per aggiunta di acqua (20 mL) e lo strato organico è stato separato e seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato sotto pressione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (40 g), eluendo da 0% fino a 10% etil acetato in eptani per dare 1-bromo-2-(3-bromopropil)benzene come un olio giallo (830 mg, 68,5% di resa), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 3,43 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2 H), 7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), $[M+H]^+$= 279,1.

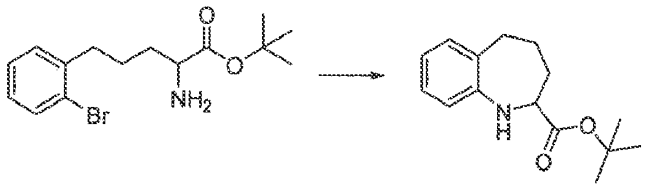
Passaggio 3: *terz*-butil 2-ammino-5-(2-bromofenil)pentanoato



Ad una sospensione di potassio idrossido (1,27 g, 22,6 mmoli) in dimetilsolfossido (10 mL) raffreddata in un bagno di acqua fredda è stato aggiunto *N*-(difenilmetilene)glicina *terz*-butil estere (2,23 g, 7,55 mmoli). Poi, 1-

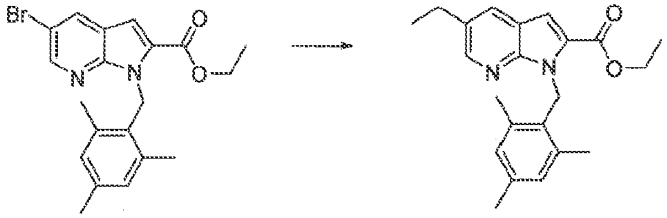
bromo-2-(3-bromopropil)benzene (938 mg, 4,36 mmoli) in dimetil solfossido (10 mL) è stato aggiunto a gocce e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Dopo completamento, la miscela è stata diluita con etil acetato (100 mL) e la soluzione è stata filtrata. La miscela è stata lavata con acqua (3 x 50 mL), salamoia, seccata su solfato di sodio, filtrata, e concentrata a pressione ridotta. Dopo essiccazione sotto alto vuoto, il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano (78 mL). A questa soluzione è stata aggiunta 1 N HCl (75,7 mL, 75,7 mmoli) a gocce a 0 °C e la miscela è stata agitata a questa temperatura per altre 2 ore. La risultante miscela è stata poi neutralizzata per aggiunta di solido sodio bicarbonato ed estratta con diclorometano (100 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato sotto pressione. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (80 g) eluendo da 0% fino a 10% etil acetato in eptani per dare *terz*-butil 2-ammino-5-(2-bromofenil)pentanoato come un olio giallo (2,21 g, 86,4% di resa in due passaggi), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,45 (s, 9 H), 1,60 - 1,81 (m, 2 H), 2,70 - 2,78 (m, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H), 7,00 - 7,09 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 2 H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), $[M+H^+ = 328,1$.

Passaggio 4: *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-1-benzazepin-2-carbossilato



Una miscela di *terz*-butil 2-ammino-5-(2-bromofenil)pentanoato (1,7 g, 5,2 mmoli), palladio acetato (116 mg, 0,518 mmoli), trifenilfosfina (408 mg, 1,55 mmoli), e cesio carbonato (3,4 g, 10, mmoli) in toluene (80 mL) è stata agitata a 110 °C durante la notte. Dopo completamento, la miscela è stata diluita con etil acetato (100 mL) e lavata con acqua (50 mL), salamoia (50 mL), seccata su solfato di sodio, filtrata, e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (80 g) eluendo da 0% fino a 20% etil acetato in eptani per dare *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-1-benzazepin-2-carbossilato come un olio giallo (527 mg, 41,0%), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,46-1,57 (m, 10 H), 1,66-1,82 (m, 1 H), 1,94-2,08 (m, 1 H), 2,24-2,36 (m, 1 H), 2,65-2,77 (m, 1 H), 2,78-2,91 (m, 1 H), 3,44 (dd, *J* = 10,7,2,3 Hz, 1 H), 4,50 (s largo, 1 H), 6,79-6,88 (m,2 H), 7,01-7,11 (m, 2 H), $[M+H]^+ = 248,2$

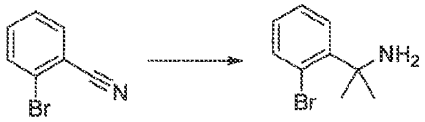
PREPARAZIONE 71: 5-etil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossilato



Una soluzione di metil 5-bromo-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossilato (150, mg, 0,387 mmoli),1,2-dimetossietano (1,35 mL) 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-diossaborolano (119,3 mg, 0,7746 mmoli), e potassio carbonato (187,4 mg, 1,356 mmoli) in 1,2-dimetossietano (1,35 mL) e acqua (0,45 mL) è stata degassata e posta sotto azoto. La miscela di reazione è stata trattata con tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (44,75 mg, 0,03873 mmoli) e irradiata in un reattore a microonde a 120°C per 30 minuti. La miscela è stata diluita con acqua ed estratta tre volte con etil acetato. Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su sodio solfato, filtrate, e concentrate a pressione ridotta. Il risultante grezzo metil 1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-5-vinil-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossilato è stato sciolto in metanolo (12,45 mL) e posto sotto un'atmosfera di azoto prima di essere trattato con 10% palladio su carbone umido (41,22 mg, 0,03873 mmoli). La miscela è stata evacuata e posta sotto un'atmosfera di idrogeno per 16 ore. La miscela di reazione è stata posta sotto un'atmosfera di azoto e filtrata attraverso celite per dare il prodotto grezzo che è stato purificato su 12 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0-40% etil acetato in esani per dare metil 5-etil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbossilato ESI-MS *m/z* calc. 336,18378, osservato 337,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,24 minuti.

PREPARAZIONE 72:

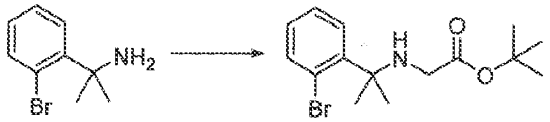
Passaggio 1: Sintesi di 2-(2-bromofenil)propan-2-ammina



Metilmagnesio bromuro (54,9 mL, 164,8 mmoli, 3M in dietil etere) è stato aggiunto ad una soluzione di 2-bromobenzonitrile (10,0 g, 54,9 mmoli) in dietil etere (200 mL) e la miscela di reazione è stata agitata a

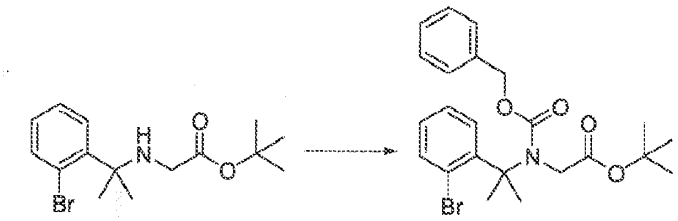
temperatura ambiente sotto azoto. Dopo 30 minuti, titanio isopropossido (16,3 mL, 54,9 mmoli) è stato aggiunto e la miscela risultante è stata tenuta a riflusso durante la notte. Una volta raffreddata a 0 °C, 2N NaOH (400 mL) è stato aggiunto e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. La soluzione è stata diluita con bicarbonato di sodio acquoso saturo (400 mL), estratta usando metil *terz*-butil etere (3 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in 1N acido cloridrico (75 mL) e lavato con metil *terz*-butil etere (150 mL). Lo strato acquoso è stato basificato a pH 10-11 usando 2N sodio idrossido e la risultante soluzione è stata estratta con metil *terz*-butil etere (3 x 200 mL). Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio anidro e concentrati a pressione ridotta per dare 2-(2-bromofenil)propan-2-ammina (9,0 g, 77% di resa) come un olio arancione. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,66 (s, 6 H), 7,02 -7,10 (m, 1 H), 7,13 - 7,43 (m, 1 H), 7,55 -7,61 (m, 2 H), $[M+H]^+$ = 214,0.

Passaggio 2: Sintesi di *terz*-butil 2-{[2-(2-bromofenil)propan-2-il]ammino}acetato



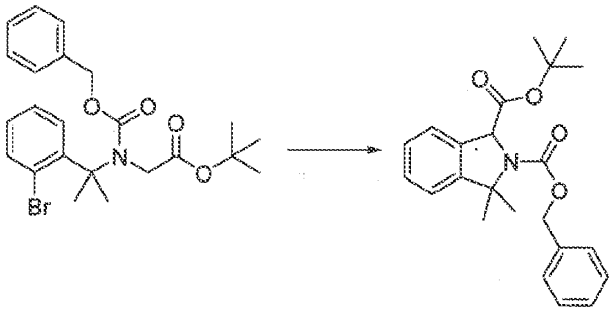
terz-Butil 2-bromoacetato (6,24 mL, 42,2 mmoli) è stato lentamente aggiunto ad una soluzione di 2-(2-bromofenil)propan-2-ammina (9,04 g, 42,22 mmoli) e potassio carbonato (14,6 g, 105,6 mmoli) in tetraidrofurano secco (100 mL) a 0 °C e la miscela di reazione è stata agitata a 50-55 °C per 16 ore. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con salamoia (100 mL) ed estratta usando etil acetato (3 x 100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di magnesio anidro, e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo da 0% fino a 20% etil acetato in eptani per dare *terz*-butil 2-{[2-(2-bromofenil)propan-2-il]ammino}acetato (4,5 g, 32% di resa) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,43 (s, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 2,94 (s, 2 H), 7,09 (dt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,22-7,31-(m, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), $[M+H]^+$ = 328,1.

Passaggio 3: *terz*-butil 2-{[(benzilossi)carbonil][2-(2-bromofenil)propan-2-il]ammino}acetato



Diisopropiletilammina (5,48 mL, 31,4 mmoli) è stata aggiunta ad una soluzione di *terz*-butil 2-{[2-(2-bromofenil)propan-2-il]ammino} acetato (4,48 g, 13,7 mmoli) in diclorometano (50 mL) e la soluzione è stata raffreddata a 0 °C. Benzil cloroformiato (3,51 mL, 24,6 mmoli) è stato aggiunto a gocce a 0 °C e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (50 mL) e lavata con 5% acido citrico acquoso (2 x 50 mL) e salamoia (50 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di magnesio anidro e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo da 0% fino a 10% etil acetato in eptano per dare *terz*-butil 2-{[(benzilossi)carbonil][2-(2-bromofenil)propan-2-il]ammino}acetato (4,2 g, 67% di resa) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,41 (s, 6 H), 1,55 (s, 3 H), 1,78 (s, 2 H), 1,84 (s, 4 H), 4,21 (s, 1,3 H), 4,32 (s, 0,7 H), 4,83 (s, 0,7 H), 4,99 (s, 1,3 H), 6,70 - 7,62 (m, 9 H), $[M+H]^+$ = 484,1.

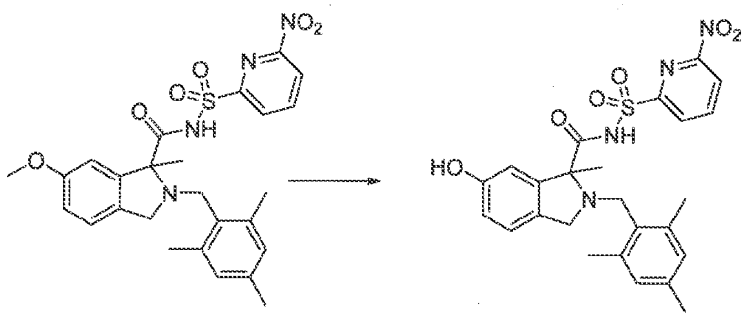
Passaggio 4: 2-benzil 1-*terz*-butil 3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-isoindolo-1,2-dicarbossilato



Tris(dibenzilideneacetone)dipalladio(0) (87 mg, 0,10 mmoli), 2'-(difenilfosfino)-*N*,*N'*-dimetil-(1,1'-bifenil)-2-ammina (PhDavePhos) (73 mg, 0,19 mmoli) e litio terz-butossido (0,31 g, 3,81 mmoli) sono stati aggiunti nell'ordine ad una soluzione di *terz*-butil 2-{[(benzilossi)carbonil][2-(2-brompfenil)propan-2-il]ammino}acetato (0,88 g, 1,90 mmoli) in diossano (10 mL) precedentemente degassata e spurgata con azoto. La miscela di reazione è stata agitata a 90 °C durante la notte. Una volta raffreddata a temperatura ambiente, la miscela di

reazione è stata diluita con etil acetato (20 mL), filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo da 0% fino a 10% etil acetato in eptano per dare 2-benzil 1-*terz*-butil 3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-isoindolo-1,2-dicarbossilato (0,31 g, 43% di resa) come un olio arancione. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1,31 (s, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 5,11-5,47 (m, 3H), 7,12-7,48 (m, 9H), $[M+Na]^+$ = 404,2.

PREPARAZIONE 73: 6-idrossi-1-metil-*N*-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)-2-(2,4,6-trimetilbenzil)isoindolina-1-carbossammide



Sotto un'atmosfera di azoto, 6-metossi-1-metil-*N*-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (333 mg, 0,635 mmoli) è stata sciolta in diclorometano (30 mL). La miscela è stata raffreddata a -78 °C, e tribromoborano (5,046 g, 1,904 mL di 1 M, 1,904 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione a gocce. La miscela è stata lentamente riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 16 ore. La miscela di reazione è stata aggiunta a circa 50 mL di ghiaccio. Gli strati sono stati separati, e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano (3x5 mL). Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, concentrati, e purificati su una colonna di gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 100% etil acetato in esani per dare 6-idrossi-1-metil-*N*-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]isoindolina-1-carbossammide (90,7 mg, 0,178 mmoli, 28,0%) ESI-MS *m*/*z* calc. 510,15732, osservato 511,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,56 minuti

PREPARAZIONE 74: *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-3-carbossilato

Passaggio 1: 3, 4-diidro-1*H*-2-benzopiran-1-one



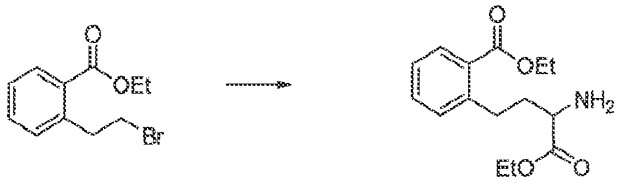
Ad una soluzione di isocromano (15,0 g, 112 mmoli) in diclorometano (1,4 L) agitata a temperatura ambiente è stata aggiunta, in 15 minuti, una miscela omogenea di potassio permanganato (106 g, 672 mmoli) e manganese diossido (58,0 g, 672 mmoli), preparata macinando potassio permanganato e poi mescolando con manganese diossido usando un pestello e mortaio. La sospensione è stata vigorosamente agitata per 4 giorni a temperatura ambiente, e poi filtrata attraverso un panello di Celite. Il filtrato è stato concentrato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di eptani e etil acetato (0 fino a 20%) per fornire 3,4-diidro-1*H*-2-benzopiran-1-one (8,2 g, 49% di resa) come un olio incolore ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) ppm 3,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H).

Passaggio 2: etil 2-(2-bromoetil)benzoato



Tribromuro di fosforo (1,05 mL, 11,0 mmoli) e bromo (0,62 mL, 12 mmoli) sono stati aggiunti lentamente ad una soluzione di 3,4-diidro-1*H*-2-benzopiran-1-one (1,5 g, 10, mmoli) in tetracloruro di carbonio (15 mL) raffreddati in un bagno di ghiaccio-acqua. La miscela è stata poi agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La risultante sospensione arancione è stata agitata a 60 °C per 3 ore. La miscela rossa è stata poi raffreddata e etanolo (10 mL) è stato lentamente aggiunto a 0 °C (esotermica!). La miscela di reazione (soluzione arancione) è stata agitata per un'ora. La miscela di reazione è stata ripartita tra diclorometano (50 mL) e acqua (20 mL). La fase organica è stata separata e lavata con salamoia (10 mL), seccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (0 fino a 10%) per dare etil 2-(2-bromoetil)benzoato (2,0 g, 78% di resa) come un olio giallo chiaro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 3,50 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,64 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,38 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,27- 7,39 (m, 2 H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H).

Passaggio 3: etil 2-(3-ammino-4-etossi-4-ossobutil)benzoato

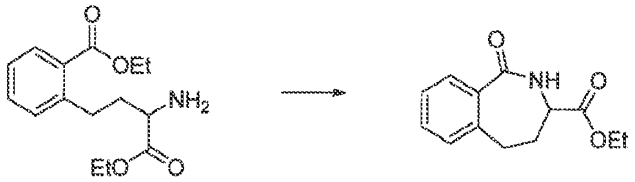


La reazione è stata eseguita in due lotti separati.

N-(Difenilmetilene)glicina etil estere (4,17 g, 15,6 mmoli) è stato aggiunto ad una sospensione di potassio idrossido finemente polverizzato (2,63 g, 46,8 mmoli) in dimetilsolfossido (20 ml) raffreddati con un bagno di ghiaccio-acqua (è stato ottenuto un miscuglio arancione). Poi etil 2-(2-bromoetil)benzoato (4,0 g, 15,6 mmoli) è stato aggiunto a gocce. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 60 minuti e poi diluita con etil acetato (150 mL). La soluzione è stata decantata in un imbuto separatore e il solido (KOH) è stato scartato. La fase organica è stata lavata con acqua (3 x 50 mL,) salamoia, seccata su Na_2SO_4 anidro e concentrata a pressione ridotta. Il secondo lotto è stato eseguito in modo simile: etil 2-(2-bromoetil) benzoato (9,3 g, 36,1 mmoli), *N*-(difenilmetilene)glicina etil estere (9,65 g, 36,1 mmoli), potassio idrossido (6,08 g, 108,3 mmoli) e dimetilsolfossido (50 mL).

I prodotti grezzi dei due lotti sono stati combinati (19 g) e sciolti in tetraidrofurano (50 mL). La soluzione è stata raffreddata con un bagno di ghiaccio-acqua e soluzione acquosa 1N di HCl (60 mL) è stata aggiunta. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Acqua (50 mL) e etil acetato (50 mL) sono stati aggiunti, la miscela bifasica è stata estratta e le due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata poi basificata con soluzione acquosa 2 N di NaOH (30 mL) a 0 °C e la risultante soluzione acquosa è stata estratta con etil acetato (2 x 50 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia (20 mL), seccati su Na_2SO_4 anidro e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con cromatografia su silice, eluendo con una miscela di metanolo e diclorometano (0-7%) per dare etil 2-(3-ammino-4-etossi-4-ossobutil)benzoato (6,6 g, 46% di resa) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,75 - 1,93 (m, 1 H), 1,97- 2,14 (m, 1 H), 2,95 - 3,15 (m, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 280,2.

Passaggio 4: Sintesi di etil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato



Sodio metallico (823 mg, 35,8 mmoli) è stato aggiunto a etanolo anidro (270 mL, seccato con setacci molecolari 3A) in un pallone a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente fino a quando tutto il sodio era scomparso. Poi una soluzione di etil 2-(3-ammino-4-etossi-4-ossobutil)benzoato (5,0 g, 18 mmoli) in etanolo anidro (30 mL) è stata aggiunta a temperatura ambiente. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per due giorni e poi raffreddata con un bagno di ghiaccio-acqua. Tionil cloruro (10 mL) è stato lentamente aggiunto (reagisce violentemente) e la reazione è stata tenuta a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e il residuo è stato ripreso in etil acetato (100 mL), lavato con bicarbonato di sodio acquoso saturo (30 mL), salamoia, seccato su Na_2SO_4 e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (10 fino a 100%) per dare etil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (2,9 g, 69% di resa) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 2,07- 2,25 (m, 1 H), 2,26 - 2,43 (m, 1 H), 2,70 - 2,84 (m, 1 H), 2,89 - 3,08 (m, 1 H), 3,80 - 3,95 (m, 1 H), 4,20 (q, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 234,1.

Passaggio 5: *terz*-butil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato



Butil litio (17,4 mL di 2,5 M in esani, 43,4 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di *terz*-butanolo anidro (4,7 mL, 50, mmoli, distillato e poi seccato su potassio carbonato) in tetraidrofurano anidro (40 mL) a -78 °C in una provetta a pressione sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 10 min, poi una soluzione di etil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (2,9 g, 12 mmoli) in tetraidrofurano anidro (10 mL) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a 30 °C durante la notte. I composti volatili sono stati rimossi a

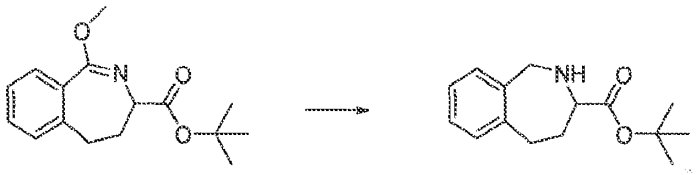
pressione ridotta e il residuo è stato ripreso in una miscela di acqua (40 mL) e diclorometano (100 mL). Le due fasi sono state separate e la fase organica è stata seccata su Na_2SO_4 anidro e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (0 fino a 30%) per dare *terz*-butil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (1,4 g, 43% di resa) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,44 (s, 9 H), 1,99 - 2,23 (m, 1 H), 2,32 (tt, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,77 (dd, *J* = 13,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,89 - 3,1,1, (m, 1 H), 3,68 - 3,88 (m, 1 H), 6,64 (s largo, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,49 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), $[M+H]^+$ = 262,1.

Passaggio 6: *terz*-butil 1-metossi-4,5-diidro-*H*-2-benzazepin-3-carbossilato



La reazione è stata eseguita in due lotti identici. Setacci molecolari 4 Å sono stati aggiunti a una provetta sigillata. La provetta è stata seccata alla fiamma sotto vuoto e poi irrorata con azoto. Dopo che la provetta è stata raffreddata a temperatura ambiente, *terz*-butil 1-osso-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (522 mg, 2,00 mmoli) è stato aggiunto seguito da diclorometano anidro (9 mL) e trimetilossonio tetrafluoroborato (296 mg, 2,00 mmoli). La miscela è stata agitata a 30 °C per 16 ore. La miscela è stata spenta con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio (30 mL). La risultante miscela è stata estratta con etil acetato (2 x 40 mL). Le fasi organiche sono state combinate e lavate con salamoia (20 mL), seccate su Na_2SO_4 anidro e concentrate a pressione ridotta. Il residuo dei due lotti sono stati combinati e purificati mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di etil acetato e eptani (0 fino a 30%) per fornire *terz*-butil 1-metossi-4,5-diidro-3*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (900, mg, 3,27 mmoli, 81,7% di resa) come un olio incolore ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,43 (s, 9 H), 2,33-2,49 (m, 2 H), 2,58 - 2,70 (m, 2 H), 3,50 (dd, *J* = 11,0, 7,2 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=276,1.

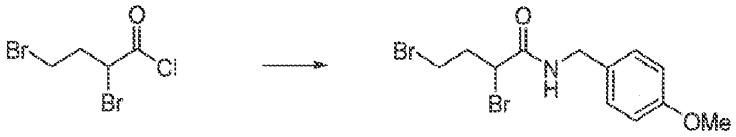
Passaggio 7: *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato



Sodio cianoboroidruro (821 mg, 13,1 mmoli) è stato aggiunto ad una soluzione di *terz*-butil 1-metossi-4,5-diidro-3*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (900, mg, 3,27 mmoli) in acido acetico (3 mL) a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata diluita con etil acetato (40 mL) e raffreddata con un bagno di ghiaccio-acqua. Una soluzione acquosa di NaOH (25% p/v) è stata lentamenta aggiunto per regolare il pH a circa 8. Le due fasi sono state separate e la fase acquosa è stata estratta con etil acetato (40 mL). Le fasi organiche sono state combinate, lavate con salamoia (10 mL), seccate su Na_2SO_4 anidro e concentrate a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su silice, eluendo con una miscela di etil acetato e diclorometano (0 fino a 50%) per dare *terz*-butil 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-2-benzazepin-3-carbossilato (610, mg, 2,47 mmoli, 75,5% di resa) come un olio giallo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,46 (s, 9 H), 1,53 - 1,66 (m, 1 H), 2,17- 2,37 (m, 1 H), 2,79 - 2,99 (m, 1 H), 2,99 -3,18 (m, 1 H), 3,65 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 1 H), 3,93 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,21 (m, 4 H), $[M+H]^+$ = 248,1.

PREPARAZIONE 75: 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfonammide

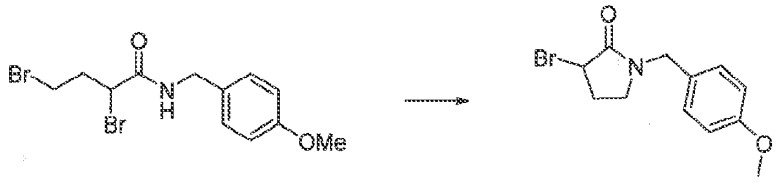
Passaggio 1: 2,4-dibromo-*N*-[(4-metossifenil)metil]butanammide



Ad una soluzione di 2,4-dibromobutanoil cloruro (5,00 g, 18,9 mmoli) in diclorometano (250 mL) a 0 °C è stato aggiunto trietilammina (2,38 g, 23,6 mmoli) seguito da 4-metossibenzilammina (2,59 g, 18,9 mmoli) e la miscela è stata agitata a 0 °C per 2 ore. La reazione è stata poi versata a 0 °C in una soluzione di acido citrico al 5% (80 mL) a pH = 3-4 e diluita con diclorometano (100 mL) e acqua (50 mL). Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto nuovamente con diclorometano (50 mL). Lo strato organico combinato è stato seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare grezzo 2,4-dibromo-*N*-[(4-metossifenil)metil]butanammide (7,09 g, 103%) come un solido marrone. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,41

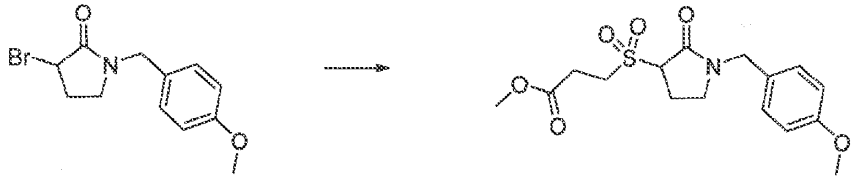
- 2,55 (m, 1 H), 2,64 - 2,84 (m, 1 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,36 - 4,44 (m, 2 H), 4,55 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1 H), 6,54 (s largo, 1 H), 6,85 - 6,91 (m, 2 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), $[M+H]^+$ = 366,0.

Passaggio 2: 3-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]pirrolidin-2-one



Ad una soluzione di 2,4-dibromo-*N*-[(4-metossifenil)metil]butanammide (3,25 g, 8,90 mmoli) in tetraidrofurano (120 mL) e *N*,*N*-dimetilformammide (12 mL) è stato aggiunto sodio idruro (427 mg di dispersione al 60% in olio minerale, 17,8 mmoli) in porzioni a 0 °C e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata nuovamente a 0 °C e spenta cautamente con una soluzione acquosa di acido citrico al 5% (10 mL). I composti volatili sono stati poi rimossi a pressione ridotta. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e diclorometano e lo strato acquoso è stato estratto due volte con diclorometano. Gli strati organici combinati sono stati seccati su Na_2SO_4, filtrati, concentrati a pressione ridotta e co-evaporati con eptani come co-solvente (due volte) per dare grezzo 3-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]pirrolidin-2-one (2,5 g, 99%) come un olio giallo chiaro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,22 - 2,32 (m, 1 H), 2,47- 2,60 (m, 1 H), 3,14 - 3,21 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,33 - 4,52 (m, 3 H), 6,84 - 6,87 (m, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 2 H), $[M+H]^+$ = 284,0.

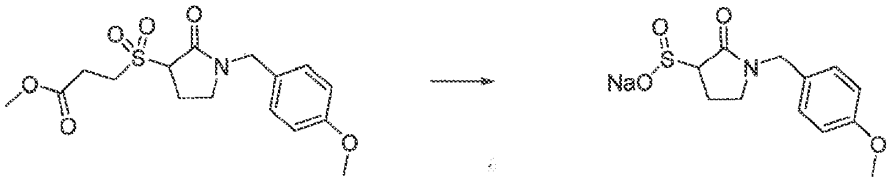
Passaggio 3: metil 3-({1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidin-3-il}solfonil)propanoato



Ad una soluzione di 3-bromo-1-[(4-metossifenil)metil]pirrolidin-2-one (2,50 g, 8,80 mmoli) in dimetilsolfossido (50 mL) è stato aggiunto sodio 1-metil 3-solfinopropanoato (1,53 g, 8,80 mmoli) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per tre giorni. La soluzione è stata diluita con acqua (400 mL) ed estratta con diclorometano (2 x 250 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua (150 mL), salamoia (100

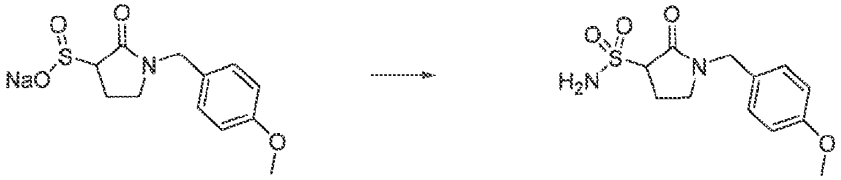
mL), seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare metil 3-({1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidin-3-il}solfonil)propanoato grezzo (2,5 g, 80,% di resa), ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 2,65 - 2,75 (m, 1 H), 2,85 - 3,05 (m, 2 H), 3,26 (dt, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 1 H), 3,41 - 3,50 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,77- 3,92 (m, 2 H), 4,01 (dd, *J* = 10,2,4,6 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), $[M+H]^+$ = 356,1.

Passaggio 4: sodio 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfinato



Ad una soluzione di metil 3-({1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidin-3-il}solfonil)propanoato (2,50 g, 7,03 mmoli) in una miscela 1:1 (v/v) di tetraidrofurano e metanolo (40 mL) è stato aggiunto sodio metossido (3,39 mL di 25% in peso in metanolo, 14,8 mmoli) e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela di reazione è stata poi concentrata a pressione ridotta per rimuovere il metil acrilato e tenuta a pressione ridotta per fornire sodio 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfinato grezzo che è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione $[M+H]^+$ = 270,0 (acido solfinico).

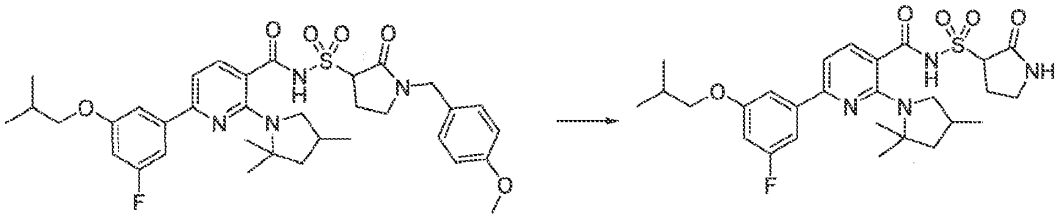
Passaggio 5: Sintesi di 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfonammide



Ad una soluzione di sodio 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfinato grezzo (2,05 g, 7,03mmoli) in dimetilsolfossido (20 ml) è stata aggiunta una soluzione di acido idrossilammina-O-solfonico (3,98 g, 35,2 mmoli) e sodio acetato (2,19 g, 26,7 mmoli) in acqua (7 mL) a 0 °C. La reazione è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente poi diluita con etil acetato e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2 x 100 mL). Lo strato organico combinato è stato lavato con salamoia (75 mL), seccato su Na_2SO_4, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante silice-gel cromatografia usando

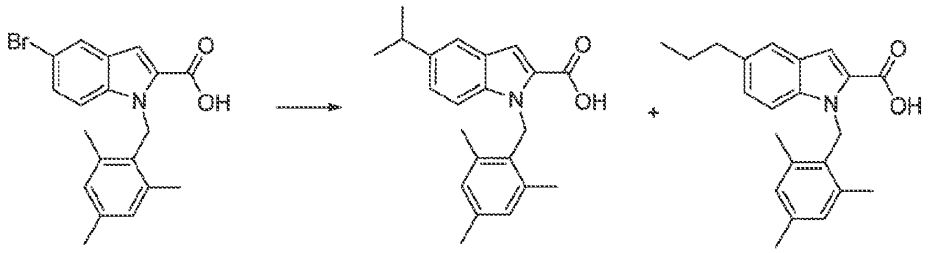
0% fino a 10% metanolo in diclorometano (contenenti 1% NH_4OH) per dare 1-[(4-metossifenil)metil]-2-ossopirrolidina-3-solfonammide (1,3 g, 63% di resa) come un solido marrone chiaro. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) ppm 2,29 - 2,73 (m, 2 H), 3,14 - 3,34 (m, 1 H), 3,34 - 3,51 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,89 - 4,11 (m, 1 H), 4,30 - 4,61 (m, 2 H), 5,25 (s largo, 2 H), 6,75 - 6,98 (m, 2 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), $[M+H]^+$ = 285,1.

PREPARAZIONE 76: 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(2-ossopirrolidin-3-il)solfonil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 466)



6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-11-1(4-metossifenil)metil]-2-osso-pirrolidin-3-il]solfonil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (32,7 mg, 0,0490 mmoli) è stata sciolta in una miscela di acido trifluoroacetico (0,9319 mL) e diclorometano (0,9319 mL). Acido trifluorometansolfonico (25,75 mg, 15,18 µL, 0,1716 mmoli) è stato poi aggiunto e la miscela e agitata a temperatura ambiente per 20 ore. La miscela di reazione è stata concentrata, poi diluita con dimetilsolfossido e purificata mediante cromatografia in fase inversa utilizzando una colonna C18 e un gradiente di 1-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-*N*-(2-ossopirrolidin-3-il)solfonil-2-(2,2,4-trimediilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 466) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,40 - 2,86 (m, 4H), 2,16 - 1,91 (m, 2H), 1,71 -1,60 (m, 7H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,16 (s, 1H), 1,06 - 0,96 (m, 10H). ESI-MS *m/z* calc. 546,2312, osservato 547,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,87 minuti

PREPARAZIONE 77: acido 5-isopropil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossilico e acido 5-propil-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1*H*-indolo-2-carbossilico



Passaggio 1: acido 5-bromo-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]indolo-2-carbossilico (0,7000 g, 1,880 mmoli), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II), complesso con diclorometano (68,78 mg, 0,09400 mmoli), sodio carbonato acquoso (1,880 mL di 2M, 3,760 mmoli), e 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (315,9 mg, 1,880 mmoli) in diossano (5 mL) sono stati aggiunti a una fiala per reattore a microonde. La fiala è stata spurgata con azoto, tappata e riscaldata a 120°C per 45 minuti in un reattore a microonde. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con etil acetato (2 x 10 mL). Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, concentrati, e purificati mediante cromatografia in fase inversa utilizzando una colonna C18 e un gradiente di 30-90% acetonitrile in 5 mM aq HCl per dare una miscela di prodotti che non poteva essere separata in queste specifiche condizioni. Questo materiale è stato sciolto in metanolo (10 mL) e palladio su carbone (20,01 mg, 0,01880 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione La miscela è stata agitata sotto un'atmosfera di idrogeno per 4 ore. La miscela di prodotti grezzi è stata filtrata, attraverso un panello di gel di silice con 100 mL di 15% metanolo in diclorometano e usata per il seguente passaggio senza ulteriore manipolazione. ESI-MS *m/z* calc. 335,19, osservato 336,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,84 minuti.

PREPARAZIONE 78: (4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidina

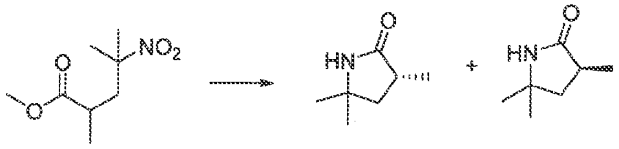
Passaggio 1: Metil 2,4-dimetil-4-nitropentanoato



Un pallone a tre colli da 1 L è stato dotato di un imbuto gocciolatore, e un termometro. Una soluzione di 2-nitropropano (178 g, 2,00 moli) in diossano (100 mL) e una soluzione acquosa al 40% di benziltrimetilammonio idrossido (Triton B, 20,0 mL, 420, mmoli) sono stati aggiunti al pallone. Il pallone è stato riscaldato a 70 °C in

un bagno d'olio e metil metacrilato (200, g, 212,3 mL, 2,00 moli) è stato aggiunto tramite un imbuto gocciolatore in 45 minuti. La temperatura saliva a circa 100 °C durante l'aggiunta poi scendeva a -90 °C. La miscela è stata poi riscaldata a 100 °C per 4 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e 1 N acido cloridrico (80 mL) è stato aggiunto. Acqua (500 mL) e dietil etere (1000 mL) sono stati aggiunti al pallone di reazione. La miscela è stata versata in un imbuto separatore e lo strato organico è stato lavato con acqua (2 x 400 mL), salamoia (400 mL), seccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare un liquido giallo. Il prodotto è stato distillato attraverso un apparecchio di distillazione a cammino breve per dare un liquido giallo chiaro (356 g, 94%) (temperatura del bagno d'olio 150 °C, una pompa ad olio, temperatura di raccolta 100 fino a 108 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 3,67 (s, 3H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,10- 1,90 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,18 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

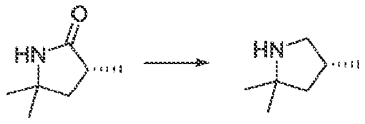
Passaggio 2: (*R*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one e (*S*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one



Una soluzione di metil 2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato (100, g, 528,5 mmoli), nickel(II) cloruro esaidrato (25,12 g, 105,7 mmoli), acqua (28,57 g, 28,57 mL, 1,586 moli) e metanolo (1,200 L) è stata raffreddata a 0 fino a 5 °C. Sodio boroidruro (49,98 g, 1,321 moli) è stato lentamente aggiunto alla miscela di reazione mantenendo la temperatura di reazione al di sotto di 20 °C. L'aggiunta era esotermica con generazione di gas costante e prolungata. La miscela di reazione è stata lasciata riposare per 14 giorni. Una soluzione di potassio carbonato (146,1 g, 1,057 moli) in acqua (1,000 L) è stata lentamente aggiunta alla miscela di reazione. La miscela di reazione è stata poi filtrata attraverso un panello di celite. Il panello è stato poi lavato con tre porzioni da 100 mL di metanolo. La miscela di reazione è stata poi concentrata a pressione ridotta per rimuovere il metanolo. Metil *terz*-butil etere (1 L) è stato aggiunto. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto due volte con porzioni da 400 mL di metil *terz*-butil etere. Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e evaporati ad essiccazione. Questo materiale è stato poi ripartito tra metil *terz*-butil etere e una soluzione acquosa di sodio cloruro. Lo strato organico è stato separato, seccato su solfato di magnesio, filtrato, e

poi evaporato ad essiccazione per dare 41,5 g (61,7%) di un solido biancastro. Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AS-H (250 x 4,6 mm), 5 µm usando 10% metanolo in CO_2 ad una portata di 3,0 mL/min.

Passaggio 3: (4*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidina



Una soluzione di (3*R*)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one (20,0 g, 157 mmoli) in tetraidrofurano (200,0 mL) è stata raffreddata a 0 fino a 5 °C. Litio alluminio idruro (8,006 g, 236,0 mmoli) è stato aggiunto in porzioni in 10 minuti mantenendo la temperatura della miscela di reazione al di sotto di 20 °C. L'aggiunta era alquanto esotermica e si è osservato sviluppo di gas. La sospensione è stata riscaldata a riflusso per 9,5 ore. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente un'altra porzione di litio alluminio idruro (1,601 g, 1,746 mL, 47,19 mmoli) è stata aggiunta alla miscela di reazione. La miscela è stata poi riscaldata a riflusso per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a 7 °C e una soluzione acquosa di sodio solfato (27,93 mL di 20 % p/v, 39,32 mmoli) è stata lentamente aggiunta alla miscela di reazione. La miscela di reazione è stata poi diluita con 200 mL di metil *terz*-butil etere e filtrata attraverso un panello di celite. Il filtrato è stato seccato su solfato di sodio, filtrato, e concentrato a pressione ambiente per rimuovere gli eteri. Il materiale grezzo è stato purificato mediante distillazione (28 °C/50 torr) per dare 10, g (56%) di un liquido incolore. 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 3,11 (dd, *J* = 10,8, 7,3 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 1,80 (dd, *J* = 12,4, 8,1 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17- 1,08 (m, 4H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). La stereochimica assoluta è stata determinata mediante cristallografia a raggi X del sale di acido (2*R*)-2-(2-clorofenil)-2-idrossi-acetico.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

(*S*)-4-etil-2,2-dimetilpirrolidina, e

(*R*)-4-etil-2,2-dimetilpirrolidina

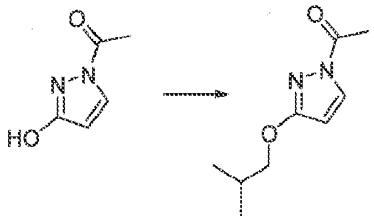
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente usando litio alluminio deuteroidruro:

(*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina-5,5-d_2 e

(*R*)-2,2,4-trimetilpirrolidina-5,5-d_2

Preparazione 79: 3-Isobutossi-1*H*-pirazolo

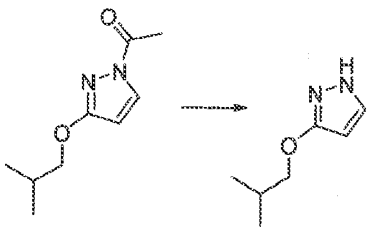
Passaggio 1: 1-(3-isobutossi-1*H*-pirazol-1-il)etan-1-one



Una fiala da 4 mL è stata caricata con 1-(3-idrossipirazol-1-il)etanone (100, mg, 0,793 mmoli), potassio carbonato (164,3 mg, 1,189 mmoli) e DMF anidra (1,000 mL), 1-bromo-2-metil-propano (119,5 mg, 94,84 µL, 0,8722 mmoli) è stato aggiunto, la fiala è stata tappata e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata agitata a 80°C per un'ora. La miscela è stata diluita con etil acetato (50 ml) e acqua (25 mL) e le due fasi sono state separate. La fase acquosa (pH = 9-10) è stata inoltre estratta con etil acetato (20 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e i solventi evaporati per dare 100 mg di un olio grezzo. Il prodotto è stato sciolto in diclorometano e purificato mediante cromatografia flash su gel di silice (4 g colonna) usando un gradiente di etil acetato (0 fino a 50 % in 15 minuti) in esani. Le frazioni pure sono state combinate e i solventi rimossi a pressione ridotta per fornire 1-(3-isobutossipirazol-1-il)etanone (78 mg, 0,43 mmoli, 54%) come un olio incolore.

ESI-MS *m*/*z* calc. 182,10553, osservato 183,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,34 minuti, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,09 (dp, *J* = 13,4,6,7 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Passaggio 2: 3-Isobutossi-1*H*-pirazolo



1-(3-Isobutossi-1*H*-pirazol-1-il)etan-1-one (72 mg, 0,40 mmoli) è stato trattato con metanolo (1 mL) e NaOH (65,85 µL di 6 M, 0,3951 mmoli) a temperatura ambiente per 1 ora. I composti volatili sono stati rimossi a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso in etil acetato (25 mL) e salamoia (20 mL) e due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con etil acetato (20 mL) e gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio. Dopo evaporazione del solvente, 3-isobutil-1*H*-pirazolo (55 mg, 0,39 mmoli, 99%) è stato isolato come un olio viscoso incolore. ESI-MS *m/z* calc. 140,09496, osservato 141,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,86 minuti, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,08 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

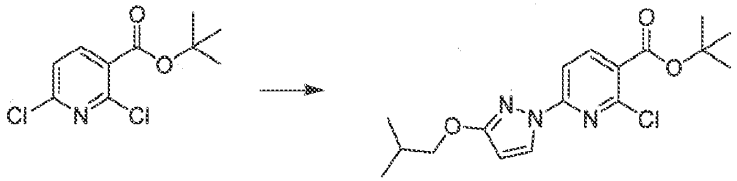
3-isobutossi-5-metil-1*H*-pirazolo,

4-isobutossi-1*H*-pirazolo, e

3-isobutossi-4-metil-1*H*-pirazolo

Preparazione 80: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1620)

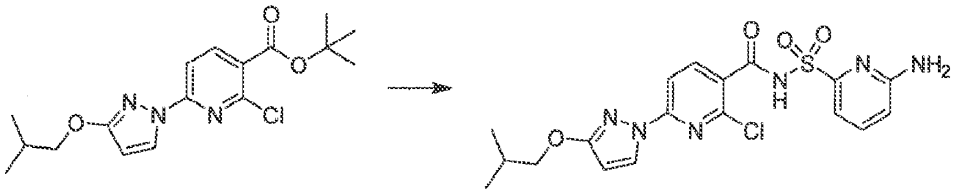
Passaggio 1: *terz*-Butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridina-3-carbossilato



Una fiala da 4 mL è stata caricata sotto azoto con con 3-isobutossi-1*H*-pirazolo (131,5 mg, 0,9383 mmoli) e DMF anidra (1 mL). Sodio idruro (37,48 mg, 0,9370 mmoli, 60% in olio minerale) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata fino a quando lo sviluppo di gas cessava, terz-Butil 2,6-dicloropiridin-3-carbossilato (155 mg, 0,625 mmoli) è stato aggiunto. La fiala è stata tappata e la miscela è stata agitata a 100°C per 4 ore. LCMS mostrava la presenza di due isomeri di mono-addizione (rapporto appross. 60:40) e un prodotto principale che era un prodotto di doppia addizione. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (30 mL) e acqua (20 mL) e le due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con etil acetato (25 mL). Gli estratti

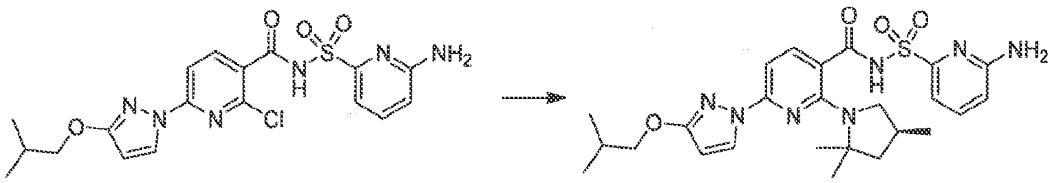
combinati sono stati seccati su solfato di sodio e il solvente rimosso a pressione ridotta per dare 247 mg di solido grezzo. Il residuo è stato sciolto in diclorometano e sottoposto a cromatografia flash su gel di silice (colonna da 40 g) usando un gradiente di etil acetato (0 fino a 20% in 20 minuti) in esani per dare *terz*-butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilato (58 mg, 0,1649 mmoli, 26,39%) (solido biancastro). ESI-MS *m*/*z* calc. 351,13498, osservato 352,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,25 minuti.

Passaggio 2: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide



Un pallone a fondo tondo da 100 mL contenente terz-butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilato (58 mg, 0,16 mmoli) è stato trattato con diclorometano (600 µL) e acido trifluoracetico (180 µL, 2,336 mmoli). La miscela è stata agitata a 45°C per 1,5 ore. I composti volatili sono stati rimossi a pressione ridotta per dare un solido bianco. DMF anidra (500 µL) è stata poi aggiunta al pallone da 100 mL contenente l'acido sotto un'atmosfera di azoto e la miscela è stata agitata a 40°C. 1,1'-Carbonildiimidazolo (32,09 mg, 0,1979 mmoli) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a 40 °C per 1 ora. Una fiala da 4 mL separata sotto azoto è stata caricata con 6-amminopiridin-2-solfonammide (34,27 mg, 0,1979 mmoli) e DMF anidra (500 µL). NaH (7,915 mg, 0,1,979 mmoli, dispersione di olio al 60%) è stato aggiunto. Dopo che lo sviluppo di gas si era fermato, la fiala è stata tappata ed essa è stata agitata a 40°C per 1 ora. Questa miscela è stata aggiunta al primo pallone e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La reazione è stata spenta con ghiaccio e acqua e neutralizzata con acido acetico (148,6 mg, 140,7 µL, 2,474 mmoli, pH finale = 4). Il risultante solido bianco è stato filtrato, lavato con acqua e seccato a pressione ridotta, *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (57 mg, 0,13 mmoli, 77%) è stata isolata come un solido bianco. ESI-MS *m*/*z* calc. 450,0877, osservato 451,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,54 minuti

Passaggio 3: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1620)



Una fiala da 4 mL è stata caricata sotto azoto con *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (57 mg, 0,13 mmoli), CsF (96,00 mg, 0,6320 mmoli), potassio carbonato (87,35 mg, 0,6320 mmoli), (4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidina (47,64 mg, 0,3792 mmoli) e dimetilsolfossido anidro (200 µL). La fiala è stata tappata e i contenuti sono stati agitati a 150°C per 4 ore. La miscela è stata diluita con acqua (200 uL), *N*-metilpirrolidinone (600 uL) e la miscela è stata filtrata. Il composto è stato purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (1 fino a 99% in 15 minuti) in 5 mM formiato d'ammonio acquoso. Le frazioni pure sono state combinate, alcune gocce di salamoia sono state aggiunte e i solventi organici sono stati rimossi a pressione ridotta. Il solido che precipitava istantaneamente è stato estratto con diclorometano (3 x 20 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e i solventi sono stati rimossi a pressione ridotta per dare 28 mg di materiale che ancora conteneva un'impurezza. Il materiale è stato purificato una seconda volta mediante HPLC preparativa usando un gradiente di acetonitrile in acqua (1 fino a 99% in 15 minuti) in 5 mM acido cloridrico acquoso. Il prodotto è stato isolato usando la stessa procedura di estrazione. Dopo concentrazione del diclorometano, un solido è stato ottenuto aggiungendo esani. Evaporazione dei solventi dava *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1620) (18 mg, 0,03394 mmoli, 26,86%) come un solido biancastro. ESI-MS *m*/*z* calc. 527,23145, osservato 528,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,77 minuti, ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 13,87 (s largo, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 8,21 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,65 -7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (p, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,80 (s largo, 2H), 4,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,69 - 2,50 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,72 (dd, *J* = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(34sobutiossi-5-metil-pirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1407),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(ciclobutilmetossi)pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2694),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(ciclopropilmetossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2695),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)-4-metil-pirazol-1-il]-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2699),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutilpirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1411),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(5-isobutilpirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1431),

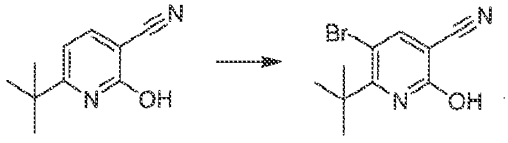
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimdhilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1443),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-5-metil-pirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1473), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)-2-[(4*S*)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1532)

Preparazione 81: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-5-(3,4-dibidro-2*H*-piran-5-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1487)

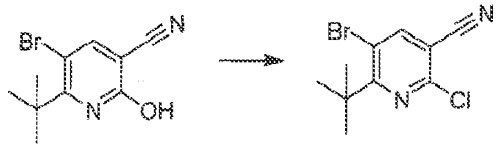
Passaggio 1: 5-bromo-6-*terz*-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile



N-Bromosuccinimmide (10,3 g, 57,9 mmoli) è stata aggiunta a 6-*terz*-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile (6,8 g, 38,6 mmoli) in 1,2-dicloroetano (50 mL) e la miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 3h. Acqua è stata

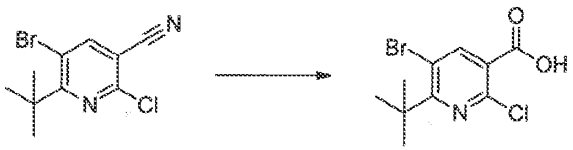
aggiunta ed estratta due volte con diclorometano (2 x 50 mL). La fase organica è stata lavata con acqua, seccata con solfato di sodio anidro e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (100% diclorometano a 10% metanolo/90% diclorometano) per fornire 5-bromo-6-*terz*-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile in 65% di resa (6,4 g) come un solido bianco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,43 (s, 9H), 8,36 (s, 1H), $[M+H]^+$ = 255,0, 257,0.

Passaggio 2: 5-bromo-6-*terz*-butil-2-cloropiridin-3-carbonitrile



Ossicloruro di fosforo (30,3 mL, 325 mmoli) e fosforo pentacloruro (20,3 g, 97,6 mmoli) sono stati aggiunti a 5-bromo-6-*terz*-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile (8,30 g, 32,5 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta a riflusso per 2 giorni. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta. Acqua è stata aggiunta al residuo, estratta 3 volte con etil acetato (75-mL porzioni), lavata con salamoia (75 mL), seccata con solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (100% eptani to 50% etil acetato/50% eptani) per fornire 5-bromo-6-*terz*-butil-2-clorossipiridin-3-carbonitrile in 39% di resa (3,5 g) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,52 (s, 9H), 8,08 (s, 1H), $[M+H]^+$ = 273,0, 275,0.

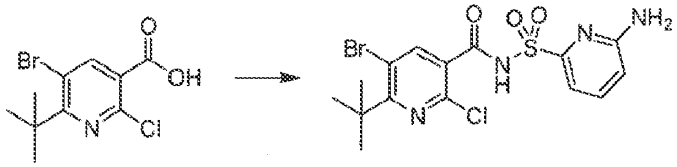
Passaggio 3: acido 5-bromo-6-*terz*-butil-2-cloropiridin-3-carbossilico



Potassio idrossido (4,3 g, 77 mmoli) in acqua (15 mL) è stato aggiunto a 5-bromo-6-*terz*-butil-2-clorossipiridin-3-carbonitrile in 2-propanolo (15 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 90 °C per 16 ore. Etil acetato (50 mL) è stato aggiunto ed estratto 3 volte con 1N sodio idrossido (3 x 50 mL). La fase acquosa è stata acidificata a pH ~ 4 con 10% acido cloridrico e la fase acquosa è stata estratta 3 volte con etil acetato (3 x 75 mL), e lavata con salamoia (100 mL). Il composto desiderato era presente in tutte le fasi organiche quindi esse

sono state combinate, seccate con solfato di sodio anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia in fase inversa (metanolo/acqua, 0 fino a 100%) per dare acido 5-bromo-6-*terz*-butil-2-cloropiridin-3-carbossilico (2,3 g, 61% di resa) come un solido biancastro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,53 (s, 9H), 8,46 (s, 1H), $[M+H]^+$ = 292,0, 294,0.

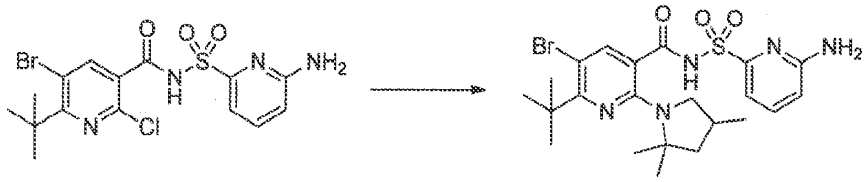
Passaggio 4: *N*-[(6-ammino-2-piridil)sultonil]-5-bromo-6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione agitata di acido 5-bromo-6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossilico (500,0 mg, 1,709 mmoli) in DMF secca (3,5 mL) in un pallone a fondo tondo da 50 mL è stato aggiunto 1,1'-carbonildiimidazolo (346,3 mg, 2,136 mmoli) in una porzione sotto azoto a temperatura ambiente. La reazione è stata riscaldata a 45°C e agitata per 1,5 h. In un pallone tondo separato da 50 mL, 6-amminopiridin-2-solfonammide (369,9 mg, 2,136 mmoli) è stata sciolta in DMF secca (2,5 mL) sotto azoto e sodio idruro (60 % in olio minerale) (85,43 mg, 2,136 mmoli) è stato aggiunto in porzioni per mitigare lo sviluppo di gas a temperatura ambiente. La miscela eterogenea è stata riscaldata a 40 °C e agitata per 1 ora. Questa miscela è stata aggiunta alla miscela di acido attivato agitata in una porzione a 45 °C. Il riscaldamento è stato interrotto e la reazione è stata agitata per ancora un'ora. La miscela di reazione è stata lentamente (in 2 minuti) aggiunta a acqua ghiacciata (50 mL) in un pallone a fondo tondo da 100 mL, e posta in un bagno di ghiaccio. Poi acido acetico (528,5 mg, 500,5 µL, 8,801 mmoli) è stato aggiunto e la miscela agitata vigorosamente per 10 minuti e i solidi sono stati filtrati e lavati con acqua (3 x 20 mL). I solidi sono stati impastati in esani (20 mL) e filtrati. Il solido è stato inoltre seccato per fornire prodotto accoppiato desiderato come solido bianco. *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-6-terz-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide (585 mg, 1,31 mmoli, 76,5%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 1,46 (s, 9H) ESI-MS *m*/*z* calc. 445,9815, osservato 449,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,52 minuti

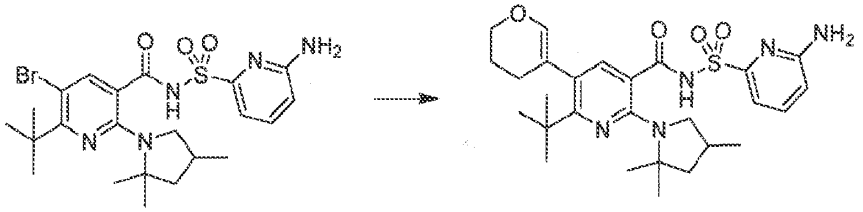
Passaggio 5: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-

3-carbossammide (Composto 1628)



2,2,4-Trimetilpirrolidina (252,9 mg, 2,234 mmoli) e potassio carbonato (617,5 mg, 4,468 mmoli) sono stati aggiunti ad una soluzione di *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-broino-6-*terz*-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide (500,0 mg, 1,117 mmoli) in DMSO anidro (4,0 mL) in una fiala di reazione da 20 mL. La fiala è stata tappata sotto un'atmosfera di azoto e riscaldata in un bagno di olio preriscaldato a 145 °C per 24 h. Il recipiente di reazione è stato rimosso e lasciato raffreddare a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata versata su una miscela di ghiaccio e acqua (50 mL) con agitazione. La risultante miscela di reazione è stata poi regolata ad un pH di circa 6,0 con 1 M HCl acquoso. La miscela è stata vigorosamente agitata per 15 minuti. Il solido è stato filtrato, lavato con acqua (4 x 20 mL), e seccato sotto vuoto per dare il prodotto desiderato come un solido bianco, *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-6-*terz*-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1628) (495 mg, 0,944 mmoli, 84,5%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,37 (dd, *J* = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 11,6, 8,9 Hz, 1H), 2,16 (dt, *J* = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,99 (dd, *J* = 12,9, 7,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). ESI-MS *m*/*z* calc. 523,12524, osservato 526,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,43 minuti

Passaggio 6: *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-5-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1487)



Una fiala da 4 mL è stata caricata con un'ancoretta di agitazione, *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-6-

terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1628) (29 mg, 0,055 mmoli) e acido vinilboronico 34,85 mg, 0,1659 mmoli). Poi DMF (0,5 mL) e acqua (0,1 mL) sono stati aggiunti, seguiti da potassio carbonato (30,57 mg, 0,2212 mmoli), Azoto è stato fatto gorgogliare attraverso la fiala per 1 min. Poi tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (6,389 mg, 0,005529 mmoli) è stato aggiunto e azoto è stata fatta gorgogliare attraverso la soluzione per ancora 1 min, sigillato con un tappo a vite sotto azoto e riscaldato a 130 °C (temperatura esterna) per 13 h. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un disco filtrante per siringa, e purificata mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 10 fino a 99 percento di acetonitrile in acqua contenenti 5 mM HCl per dare *N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-*terz*-butil-5-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1487) (3,3 mg, 0,0058 mmoli, 11%) come sale di acido cloridrico. ESI-MS *m*/*z* calc. 527,26, osservato 528,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,21 minuti

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[4-(trifluorometil)cicloesen-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1380).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-3,3-dimetilbut-1-enil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1613).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-cicloesilvinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1484).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-es-1-enil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1377).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-5-metiles-1-enil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1682).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-ciclopentilvinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1633).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1566).

Acido (E)-3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-3-piridil]prop-2-enoico (Composto 1547).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-fenil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1364).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fenil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1384).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4,7,7-trimetil-3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1544).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1571).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(1,2-dimetilprop-1-enil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1590).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-pent-1-enil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

etil (E)-3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]prop-2-enoato.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-etossivinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-5-vinil-piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-pent-1-enil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-5-vinil-piridin-3-carbossammide.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-etossivinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide.

etil (E)-3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]prop-2-enoato.

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-metilprop-1-enil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1561).

benzil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 1404).

terz-butil 3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]-8-azabiciclo[3.2.1]ott-3-ene-8-carbossilato (Composto 1388).

5-(4-acetilcicloesen-1-il)-*N*-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1461).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-en-8-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1459).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-bromo-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1628).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2,2,6,6-tetrametil-3H-piran-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1647).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(4,7,7-trimetil-3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1578).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(3,4-diidro-2H-piran-6-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1485).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(5,5-dimetil-3-osso-cicloesen-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1405).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(1,4-diossaspiro[4.5]dec-8-en-9-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1469).

terz-butil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 1522).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(1-metil-3,6-diidro-2H-piridin-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1382).

Acido 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]cicloes-3-ene-1-carbossilico (Composto 1381).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-ciano-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1419).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(3,6-diidro-2H-piran-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1495).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-metossi-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2499).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-es-1-enil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1916).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-isobutossi-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 2558).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1921).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-clorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2429).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-cianofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1849).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-metossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1792).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-terz-butil-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2322).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-[1-(idrossimetil)ciclopropil]fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2112).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-terz-butilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2463).

etil 3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]-4-metossi-benzoato (Composto 2134).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-clorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2399).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-cloro-5-metossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2545).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-metossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1735).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-cianofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2304).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-isopropilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1809).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-isopropossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2283).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[3-(2-metossietossimetil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1943).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-isobutossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2089).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-isobutilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2395).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(1H-indazol-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2157).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(1-idrossi-1-metil-etil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2547).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2014).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[3-(ciclopentossi)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1918).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(6-etossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2384).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(o-tolil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piirdine-3-carbossammide (Composto 1701).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(1-ciano-1-metil-etil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2521).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(6-metossi-3-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 1886).

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[3-(ciclopentossi)-5-metil-fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2313),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-dimetilamminofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2288),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(1-isobutilpirazol-3-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2303),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-metossicicloesen-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1920),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-cianofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2584),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-cloro-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1963),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(trifluorometossi)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2649),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-etossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2557),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3,5-dimetilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2093),

terz-butil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-3-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 2129),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(4-metilcicloesen-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2361),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-isopentilossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1894),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1950),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-5-metiles-1-enil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2647),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(6-metossi-2-piridil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1861),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[3-isopropossi-5-(trifluorometil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1815),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-fluoro-5-metossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2431),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(1,1,4,4,7-pentametiltetralin-6-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1759),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-isopropossi-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1889),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3,5-diclorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1721),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-isobutossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1979),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(5-benzilossi-2-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2588),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-isopropossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1804),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3,5-difluorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2259),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(idrossimetil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 2088),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(trifluorometil)cicloesen-1-il]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2510),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(m-tolil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2184),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-clorofenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2312),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2337),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(2-cloro-5-isopropossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2210),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-metossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2031),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-terz-butilfenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2180),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1726),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1888),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-etossi-5-metil-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1843),

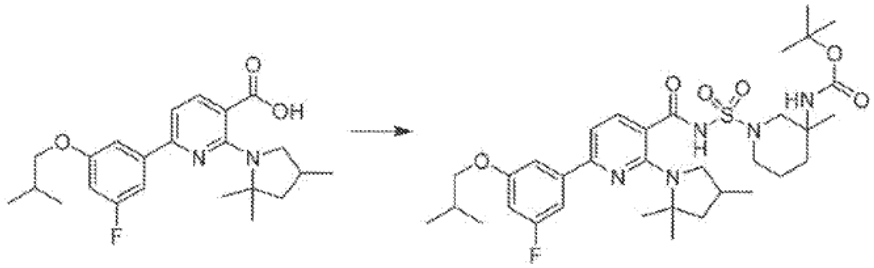
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-metil-4-propossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2095),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-[(E)-2-cicloesilvinil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2063),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(cicloesen-1-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1601), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(1-metilpirazol-4-il)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1441)

Preparazione 82: terz-butil N-[1-[[6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-3-metil-3-piperidil]carbammato (Composto 1520)



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossilico (40,45 mg, 0,1000 mmoli) e clorosolfonil isocianato (16,98 mg, 10,44 µL, 0,1200 mmoli) in diclorometano (1,000 mL) è stata agitata per 45 minuti. Trietilammina (15,18 mg, 20,91 µL, 0,1500 mmoli) e terz-butil-N-(3-metil-3-piperidil)carbammato (32,15 mg, 0,1500 mmoli) sono stati aggiunti, e la reazione è stata agitata per tre giorni. La reazione è stata purificata mediante cromatografia su gel di silice con 0-5% metanolo in diclorometano per dare terz-butil (1-(N-(6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinoil)solfamoil)-3-metilpiperidin-3-il)carbammato (34 mg, 0,050 mmoli, 50,%) come un solido incolore.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1360),

N-(3-acetammidopirrolidin-1-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1391),

N-[[3-(dimetilammino)-1-piperidil]solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1414),

N-[[(3S)-3-ammino-1-piperidil]solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1435),

N-[(3-ammino-3-metil-1-piperidil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1445),

N-[(3-ammino-1-piperidil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1447)

N-(3-amminopirrolidin-1-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1467),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[3-(metilammino)-1-piperidil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1508),

N-[(5-ammino-3-azabiciclo[3.1.0]esan-3-il)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1521),

N-[3-[acetil(metil)ammino]pirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1533),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3-metossi-1-piperidil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1545),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[3-(metilammino)pirrolidin-1-il]solfonil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1554),

N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1557),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-metilsolfonilpirrolidin-1-il)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1560),

N-[(3-acetammido-1-piperidil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1586),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[3-(metansolfonammido)-1-piperidil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

il)piridin-3-carbossammide (Composto 1600),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3-idrossi-1-piperidil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1608),
N-[[(3R)-3-ammino-1-piperidil]solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1614),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-pirrolidin-1-ilsolfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1619), e
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-idrossipirrolidin-1-il)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1648),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-idrossi-3-metil-azetidin-1-il)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2398),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(2-piridilsolfamoil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(4S)-2-ossa-5-azabiciclo[2.2.1]eptan-5-il]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1789),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(3R)-3-piperidil]solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2677),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfamoil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-piridilsolfamoil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1448),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(2-metossi-3-piridil)solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1359),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(1R,4R)-2-ossa-5-azabiciclo[2.2.1]eptan-5-il]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2347),

N-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1956),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3,3,3-trifluoro-2-idrossi-2-metil-propil)solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

N-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]ottan-3-ilsolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2237),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3R)-3-idrossipirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2427),

N-[(3R,4R)-3,4-diidrossipirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2534),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(3S)-pirrolidin-3-il]solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1935),

N-[(5-ammino-3,3-difluoro-1-piperidil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2209),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(6-metossi-2-piridil)solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(3R)-pirrolidin-3-il]solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide,

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2228),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(3R)-3-metossipirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1893),

N-[(3,3-difluoro-5-idrossi-1-piperidil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2508),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(3S)-3-piperidil]solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide,

N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-2-(2-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2325) (Isomero 1, stereoisomero R o S)

N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2477) (Isomero 2, stereoisomero R o S)

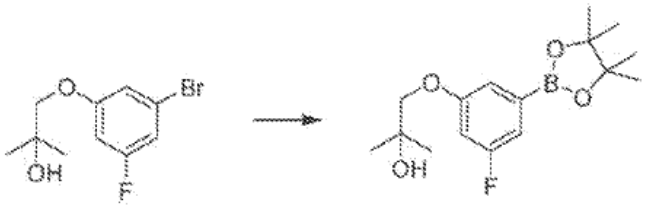
Preparazione 83: 1-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo

Passaggio 1: 1-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-2-olo



A 3-bromo-5-fluoro-fenolo (9,0 g, 47 mmoli), e 1-cloro-2-metil-propan-2-olo (5,116 g, 47,12 mmoli), idrossido di sodio acquoso (37,69 g, 94,24 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C per 5 giorni in un recipiente a pressione. La reazione è stata raffreddata e poi estratta tre volte con etil acetato. Lo strato organico combinato è stato seccato su solfato di sodio, filtrato, e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato su 220 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 10% etil acetato in diclorometano. Il prodotto impuro è stato ripurificato su 220 g di gel di silice Gold utilizzando un gradiente di 0 fino a 10% etil acetato in diclorometano per ottenere 1-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-2-olo (4,75 g, 18,0 mmoli, 38%). ESI-MS m/z calc. 262,00046, osservato 263,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,57 minuti (corsa di 3 minuti).

Passaggio 2: 1-[3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo

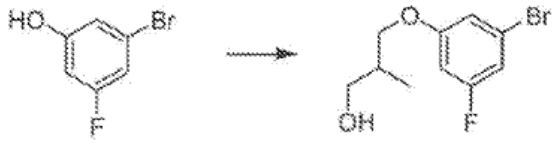


A 1-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-2-olo (5,250 g, 19,95 mmoli) e 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1,3,2-diossaborolano (7,598 g, 29,92 mmoli) in un pallone è stato aggiunto potassio acetato (4,894 g, 49,87 mmoli) e [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) dicloruro addotto con diclorometano (729,9 mg, 0,9975 mmoli) seguito da diossano (32,58 mL). La sospensione è stata degassata per 10 minuti facendo gorgogliare con azoto e poi la reazione è stata riscaldata in un bagno di olio a 85°C per 3 h. La reazione è stata diluita con etil acetato, filtrata, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato su 330 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 50% etil acetato in esano per ottenere 1-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo (5,23 g, 16,86 mmoli, 84,52%). Il prodotto non era puro ed è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 310,17517, osservato 311,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,895 minuti (corsa di 3 minuti).

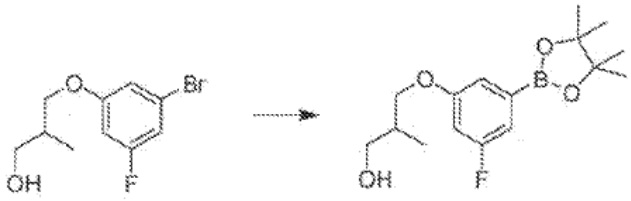
Preparazione 84: 3-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-1-olo

Passaggio 1: 3-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-1-olo



Ad una soluzione agitata di 3-bromo-5-fluoro-fenolo (2,270 g, 11,88 mmoli), 2-metilpropano-1,3-diolo (1,071 g, 11,88 mmoli) e trifenilfosfano (3,428 g, 3,028 mL, 13,07 mmoli) in tetraidrofurano (71,82 mL) a 0°C è stato aggiunto diisopropil azodicarbossilato (2,643 g, 2,532 mL, 13,07 mmoli). Il bagno di ghiaccio è stato rimosso e la reazione è stata agitata a 55°C per 18 h. La reazione è stata diluita con etilacetato e lavata due volte con bicarbonato di sodio e due volte con salamoia. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato su 220 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 15% etil acetato in diclorometano per ottenere 3-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-1-olo (1,73 g, 6,57 mmoli, 55,3%) come un liquido incolore. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,09-7,03 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,87 (dt, J=11,2, 2,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,85 (dd, J=9,5, 6,3 Hz, 1H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 262,00046, osservato 265,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,58 minuti (corsa di 3 minuti).

Passaggio 2: 3-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-1-olo



A 3-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-1-olo (1,7 g, 6,5 mmoli) e 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1,3,2-diossaborolano (2,461 g, 9,692 mmoli) in un pallone è stato aggiunto potassio acetato (1,585 g, 16,15 mmoli) e [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) dicloruro addotto con diclorometano (236,3 mg, 0,3230 mmoli) seguito da diossano (10,55 mL). La sospensione è stata degassata per 10 min facendo gorgogliare azoto attraverso la miscela di reazione e poi la reazione è stata riscaldata in un bagno di olio a 85°C per 2,5 h. La reazione è stata diluita con etil acetato, filtrata, e concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato su 220 g di gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 50% etil acetato in esano per ottenere 3-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-1-olo (1,77 g, 5,71 mmoli, 88%) come un liquido viscoso arancione. Il prodotto contained qualche impurezza. Esso è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 310,17517, osservato 311,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,81 minuti (corsa di 3 minuti).

Preparazione 85: 5-(Benzilossi)-6-nitropiridin-2-solfonammide

Passaggio 1: 3-Benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina



Ad una soluzione di 6-bromo-2-nitro-piridin-3-olo (1,36 g, 6,21 mmoli) in N,N-dimetilformamide (15 mL) è stato aggiunto carbonato di potassio (1,717 g, 12,42 mmoli) seguito dall'aggiunta di bromometilbenzene (1,115 g, 775,4 µL, 6,520 mmoli). La miscela è stata riscaldata a 60°C durante la notte, e ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati

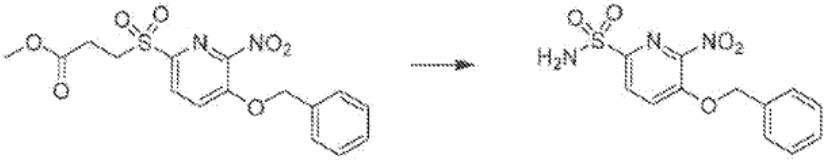
tre volte con acqua, salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati, e concentrati ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato sospeso in esano, raccolto per filtrazione e seccato all'aria per fornire 3-benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina (1,61 g, 5,21 mmoli, 83,8%) come un solido giallo ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,60 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 6H), 5,25 (s, 2H).

Passaggio 2: Metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato



Una miscela di 3-benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina (585 mg, 1,89 mmoli) e (3-metossi-3-oxo-propil)solfinilossisodio (329,5 mg, 1,892 mmoli) in dimetilsolfossido (5 mL) è stata spurgata con azoto per 2 minuti. Iodo-rame (720,7 mg, 3,784 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La miscela è stata riscaldata a 80°C durante la notte, ripartita tra etil acetato e una soluzione acquosa satura di ammonio cloruro. Il risultante precipitato è stato rimosso per filtrazione e lavato con etil acetato. Lo strato acquoso è stato estratto tre volte con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati tre volte con acqua, salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati ad essiccazione. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (40-60% etil acetato in esani) per fornire metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato (210 mg, 0,552 mmoli, 29,2%) come un solido giallo chiaro. H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,20 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 3,75-3,63 (m, 5H), 2,87 (t, J=7,5 Hz, 2H).

Passaggio 3: 5-(Benzilossi)-6-nitropiridin-2-solfonammide

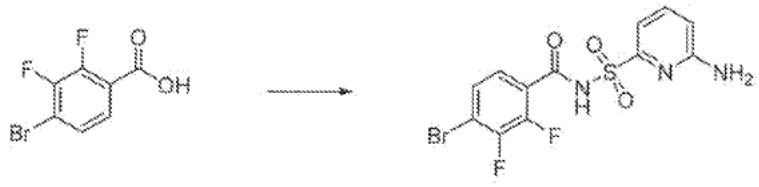


Tetraidrofurano (10 mL) è stato aggiunto a una sospensione di metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato (1,141 g, 3,000 mmoli) in metanolo (20 mL). La risultante soluzione è stata

raffreddata a 0° C. Sodio metossido (6,000 mL di 0,5 M in metanolo, 3,000 mmoli) è stato aggiunto in goccia a goccia. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti. La miscela è stata evaporata ad essiccazione per fornire un solido marrone chiaro. Questo solido è stato poi sospeso in diclorometano (30 mL) e N-clorosuccinimmide (400,6 mg, 3,000 mmoli) è stata aggiunta alla miscela di reazione. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 10 minuti. La reazione è stata ricaricata con N-clorosuccinimmide (80,12 mg, 0,6000 mmoli). La miscela diventava limpida. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti. La risultante soluzione è stata aggiunta a ammoniaca (36 mL di 0,5 M, 18,00 mmoli) a 0° C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, e poi ripartita tra diclorometano e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto tre volte con diclorometano. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di magnesio, filtrati, e concentrati ad essiccazione per fornire un solido giallo (342 mg). Il materiale grezzo è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 309,04, osservato 310,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,10 minuti (corsa di 3 minuti).

Preparazione 86: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)benzammide (Composto 1497)

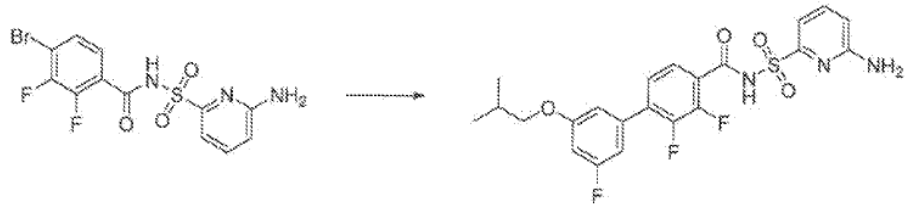
Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide



Ad acido 4-bromo-2,3-difluoro-benzoico (2,66 g, 11,2 mmoli) in N,N-dimetilformammide (2,3 mL) è stato aggiunto a temperatura ambiente di(imidazol-1-il)metanone (2,7 g, 17 mmoli) e la reazione è stata riscaldata a 65°C per 1 ora. Separatamente a 6-amminopiridin-2-solfonammide (2,4 g, 14,0 mmoli) in N,N-dimetilformammide (2 mL) è stato aggiunto sodio idruro (561 mg, 14,0 mmoli) a 0°C e agitato per 10 minuti per 1 ora. La reazione è stata raffreddata nuovamente a 0°C e l'addotto di cui sopra è stato aggiunto e la reazione è stata riscaldata a 65°C per 1,5 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e diluita con etil acetato e lavata con una soluzione di salamoia. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate per

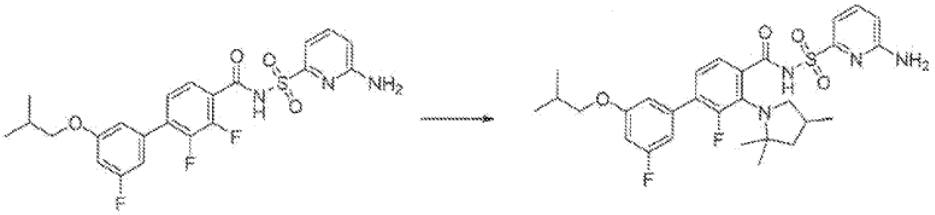
dare un residuo che è stato purificato con gel di silice eluendo con 0 fino a 100% etil acetato in esani per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide (3,8 g, 9,7 mmoli, 86%) come prodotto. ESI-MS m/z calc 390,94, osservato 392,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,1 minuti (corsa di 3 minuti)

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide



Ad una miscela di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide (700 mg, 1,79 mmoli), acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (568 mg, 2,68 mmoli), e carbonato di potassio (740 mg, 5,4 mmoli) in una fiala è stato aggiunto [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) dicloruro (130,6 mg, 0,1785 mmoli) e N,N-dimetilformammide (4,8 mL) e acqua (1,2 mL) e la miscela di reazione è stata agitata sotto azoto a 100°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, filtrata su panello di celite e il filtrato è stato diluito con etil acetato e una soluzione di salamoia. Le fasi organiche sono state separate, seccate su solfato di sodio, e concentrate per dare un residuo che è stato purificato con gel di silice usando 5 to 100% etil acetato in diclorometano per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide (174 mg, 0,363 mmoli, 20,3%) ^{1}H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 7,64-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,73 (dt, J=10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,07 (ept, J=6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc 479,11, osservato 480,2 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione: 1,8 minuti (corsa di 3 minuti).

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)benzammide (Composto 1497)



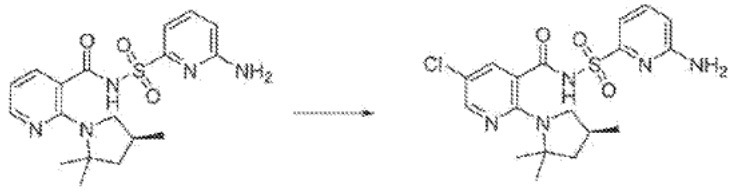
Ad una miscela di 2,2,4-trimetilpirrolidina (35,41 mg, 0,3128 mmoli) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide (30,00 mg, 0,06257 mmoli) è stato aggiunto 1-metilpirrolidin-2-one (0,3 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata 190°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata e purificata mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 10 fino a 99 percento di acetonitrile in acqua contenente 5 mM formiato d'ammonio per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)benzammide (Composto 1497) (7,6 mg, 0,013 mmoli, 4,2%)^{1}H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 8,03 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 2H), 3,92 (t, J=9,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,23 (dd, J=12,6, 7,3 Hz, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,87 (t, J=11,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,04 (d, J=6,7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 572,23, osservato 573,1 $(M+1)^{+}$; LCMS tempo di ritenzione: 1,77 minuti (corsa di 3 minuti).

Preparazione 87: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1641)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (56,79 mg, 0,1022 mmoli) e N-clorosuccinimmide (13,65 mg, 0,1022 mmoli) in diclorometano (400 μL) è stata agitata a riflusso durante la notte. Il diclorometano è stato evaporato sotto una corrente di azoto, e il residuo è stato sciolto in dimetil solfossido e purificato mediante cromatografia HPLC preparativa utilizzando un gradiente di 10 fino a 99 percento di acetonitrile in acqua per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1641) (18 mg, 0,030 mmoli, 29,5%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,93 (dt, J=11,0, 2,3 Hz,

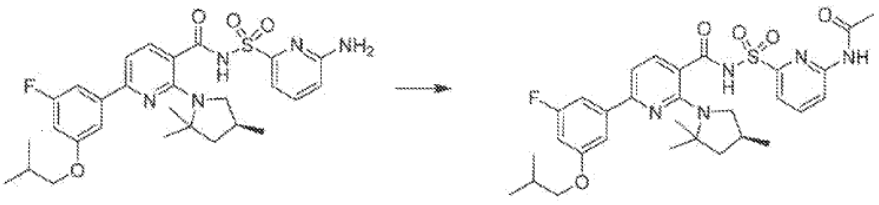
1H), 6,70 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,80 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,22 (dt, J=11,5, 5,9 Hz, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,84 (dd, J=12,0, 5,6 Hz, 1H), 1,57-1,33 (m, 7H), 0,97 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 589,19257, osservato 590,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,06 minuti.

Preparazione 88: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1603)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 946) (40,0 mg, 0,102 mmoli) e N-clorosuccinimmide (13,65 mg, 0,1022 mmoli) in diclorometano (400 µL) è stata agitata a riflusso per 3 giorni. La miscela di reazione è stata direttamente purificata mediante cromatografia su gel di silice (4 g) con un gradiente lineare di 0 fino a 5% metanolo in diclorometano per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1603) (25 mg, 0,058 mmoli, 57%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,54 (s, 1H), 8,27-8,00 (m, 1H), 7,72-7,54 (m, 2H), 7,18 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,17 (dq, J=13,0, 7,1, 6,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J=11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,37 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 423,1132, osservato 424,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,75 minuti.

Preparazione 89: N-[(6-acetammido-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1652)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (56,78 mg, 0,1022 mmoli) in piridina (161,7 mg, 165,3 µL, 2,044 mmoli) è stata trattata con

anidride acetica (104,3 mg, 96,40 µL, 1,022 mmoli) e riscaldata a 45°C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con una miscela 9:1 (v/v) di dimetil solfossido in acqua e purificata mediante cromatografia HPLC preparativa per dare N-[(6-acetammido-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1652) (22 mg, 0,036 mmoli, 35%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,17-8,05 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,42 (ddd, J=10,2, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (dt, J=10,7, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,60 (dd, J=10,2, 7,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J=5,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 4H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,87 (dd, J=11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,59 (d, J=6,0 Hz, 6H), 1,41 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,77 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 597,2421, osservato 598,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,83 minuti.

Preparazione 90: N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-2-(3-fluoro-5-isobutossifenil)nicotinammide



Una miscela di N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2,6-dicloronicotinammide (2,6 g, 7,4 mmoli) e 2-(3-fluoro-5-isobutossifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (2,3 g, 7,7 mmoli) in 12 mL di N,N-dimetilformammide e 3 mL di acqua è stata riscaldata sotto azoto a 70°C per 30 minuti e poi tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,20 g, 0,17 mmoli) e carbonato di sodio (4,8 g, 45 mmoli) sono stati aggiunti alla miscela di reazione. La miscela è stata agitata a 70°C per 18 ore e poi purificata mediante cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente di 40 fino a 100% etil acetato in esani. Il prodotto è stato inoltre purificato su HPLC in fase inversa e un solido bianco è stato isolato come N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-2-(3-fluoro-5-isobutossifenil)nicotinammide (0,37 g, 0,77 mmoli, 14%), ^{1}H NMR (DMSO-d6, 250 MHz): δ 8,03 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,81 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,87 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,5 Hz, 6H) ppm, LC-MS: $(M+H)^+$=479,1

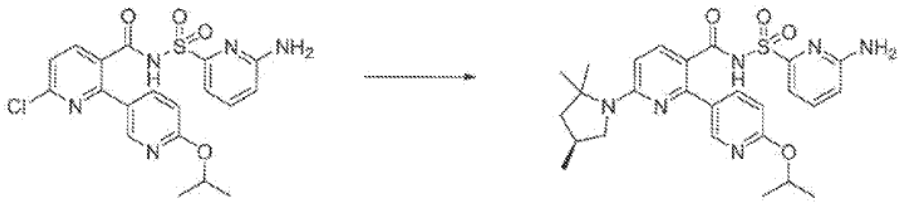
Preparazione 91: N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-6′-isopropossi-[2,3′-bipiridina]-3-

carbossammide



Una miscela della solfonammide N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2,6-dicloronicotinammide (2,1 g, 6,0 mmoli) e 2-isopropossi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)piridina (1,7 g, 6,6 mmoli) in 12 mL di N,N-dimetilformammide e 3 mL di acqua è stata riscaldata sotto azoto a 70°C per 20 minuti e aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,15 g, 0,13 mmoli) e carbonato di sodio (1,9 g, 18 mmoli). La miscela è stata agitata a 70°C per 19 ore. La miscela di reazione è stata evaporata ad essiccazione, e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di 40 fino a 100% etil acetato in esani. Il prodotto è stato inoltre purificato su HPLC in fase inversa e un solido bianco è stato isolato come N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-6′-isopropossi-[2,3′-bipiridina]-3-carbossammide (0,72 g, 1,6 mmoli, 27%), ^{1}H NMR (DMSO-d6, 250 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,80 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,3 Hz, 6H) ppm.

Preparazione 92: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-isopropossi-3-piridil)-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1436)



N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-6-cloro-6′-isopropossi-[2,3′-bipiridina]-3-carbossammide (0,050 g, 0,1 mmoli) e cesio fluoruro (0,085 g, 0,56 mmoli) sono stati combinati in dimetil solfossido (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 150°C per 16 ore, (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (0,0379 g, 0,335 mmoli) è stata aggiunta alla miscela di reazione e la miscela è stata agitata a 150°C per 10 ore. Il prodotto grezzo è stato

purificato mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 10 fino a 99% acetonitrile in acqua per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-isopropossi-3-piridil)-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1436) (0,0026 g, 0,0050 mmoli, 4,5%). ESI-MS m/z calc. 424,2, osservato 525,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,89 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1409),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-6-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1385),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(6-isopropossi-3-piridil)-6-[(4R)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1491),

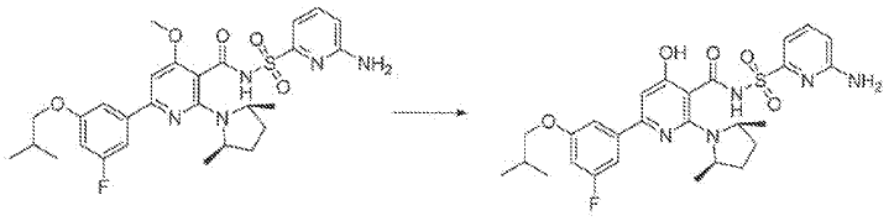
Preparazione 93: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciano-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1564)



[(2-Di-terz-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-ammino-1,1′-bifenil)] palladio(II) metansolfonato (4,186 mg, 0,005270 mmoli), di-terz-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (2,238 mg, 0,005270 mmoli), Potassio esacianoferrato(II) triidrato (22,26 mg, 0,05270 mmoli), e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 852) (44,7 mg, 0,1054 mmoli) sono stati aggiunti a una fiala e la fiala è stata spurgata con azoto. Diossano deossigenato (500 µL) e una soluzione di carbonato di potassio (263,6 µL di 0,05 M, 0,01318 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione, lo spazio di testa è stato spurgato con azoto e la fiala sigillata è stata agitata a 100°C per 1 ora. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 10 fino a 99% acetonitrile in acqua per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-ciano-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

(Composto 1564) (1,8 mg, 0,0043 mmoli, 4,1%) ESI-MS m/z calc. 414,1474, osservato 415,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,49 minuti.

Preparazione 94: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-idrossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1430)



In un pallone spurgato con azoto, N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-metossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1254) (17,5 mg, 0,0306 mmoli) è stato sciolto in diclorometano (1,577 mL). La miscela è stata raffreddata a -78°C, e tribromoborano (811,2 mg, 306,1 µL di 1 M, 0,3061 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione in goccia a goccia. La miscela è stata lentamente riscaldata a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata aggiunta a ghiaccio (5 mL). Gli strati sono stati separati, e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano. Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, concentrati, e purificati mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 1-99% acetonitrile in 5 mM acido cloridrico acquoso. Il composto è stato inoltre purificato su gel di silice usando diclorometano come eluente per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-idrossi-piridin-3-carbossammide (Composto 1430) (3,2 mg, 0,0057 mmoli, 19%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 557,2108, osservato 558,3 $(M+1)^+$, Tempo di ritenzione: 1,84 minuti.

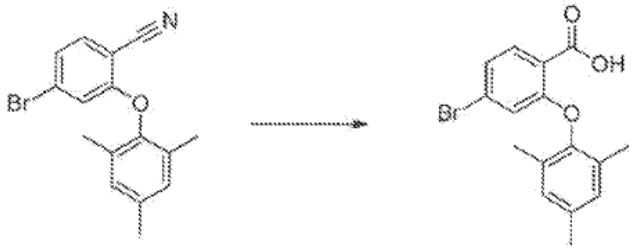
Preparazione 95: Acido 4-Bromo-2-(mesitilossi)benzoico

Passaggio 1: 4-Bromo-2-(mesitilossi)benzonitrile



Una miscela di 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile (1,2 g, 6,0 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (780 mg, 6,1 mmoli), carbonato di potassio (2,50 g, 18,1 mmoli), e dimetilsolfossido (9,0 mL) sono stati irradiati con microonde a 140°C per 2 ore. Acqua (20 mL) è stata aggiunta e la miscela risultante è stata agitata per 5 minuti. La risultante sospensione è stata filtrata e il solido è stato lavato con acqua e seccato sotto vuoto a 50°C per 16 ore per ottenere 4-bromo-2-(mesitilossi)benzonitrile (1,8 g, 95%) come un solido marrone. ^{1}H NMR (CDCl3, 250 MHz): 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 6H) ppm.

Passaggio 2: Acido 4-Bromo-2-(mesitilossi)benzoico



4-bromo-2-(mesitilossi)benzonitrile (1,8 g, 9,0 mmoli) è stato sospeso in etanolo (6 mL) e acqua (12 mL), contenente idrossido di sodio (3,0 g, 75 mmoli). La miscela è stata agitata a 90°C per 16 ore. Acido cloridrico (6M, 13 mL) è stato aggiunto alla miscela di reazione seguito da acqua (20 mL) e la sospensione è stata agitata per 10 minuti, filtrata, e lavato con acqua e poi esani per ottenere acido 4-bromo-2-(mesitilossi)benzoico come un solido biancastro (1,7 g, 5,1 mmoli, 57%), ^{1}H NMR (DMSO-d6, 250 MHz): 7,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 6H) ppm.

Preparazione 96: 6-Metossi-4-metilpiridin-2-solfonammide

Passaggio 1: 2-Benzilsolfanil-6-cloro-4-metilpiridina



2,6-Dicloro-4-metil-piridina (4,74 g, 29,3 mmoli) è stato sciolto in tetraidrofurano (47,40 mL) con fenilmetantiolo (3,634 g, 3,435 mL, 29,26 mmoli) e 2-metilpropan-2-olato (ione sodio (1)) (29,26 mL di 2 M, 58,52 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione. La reazione è stata agitata per 16 ore e ripartita tra acqua e etil acetato. Le fasi organiche sono state separate, lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio e evaporati. Il materiale grezzo è stato usato senza ulteriore purificazione, 2-Benzilsolfanil-6-cloro-4-metil-piridina (6,91 g, 27,7 mmoli, 94,5%) ESI-MS m/z calc. 249,0379, osservato 250,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,78 minuti.

Passaggio 2: 6-Cloro-4-metilpiridin-2-solfonammide



Una miscela bifasica di 2-benzilsolfanil-6-cloro-4-metil-piridina (6,87 g, 27,5 mmoli) in diclorometano (41,22 mL), acqua (13,74 mL), e acido cloridrico acquoso (2,751 mL di 1 M, 2,751 mmoli) è stata raffreddata in un bagno di sale acqua ghiaccio. (Nota: Acido cloridrico acquoso è aggiunto per evitare una esotermica altrimenti ritardata all'aggiunta di cloro). Cloro (7,800 g, 110,0 mmoli) è stato fatto gorgogliare attraverso la soluzione (3 volte a intervalli di 2 minuti) per un'ora. La reazione è stata agitata a 0°C. Dopo 1,5 ore (reazione monitorata mediante UPLC) la reazione è stata aggiunta a gocce ad una soluzione raffreddata su bagno di ghiaccio di ammonio idrossido (41,32 mL di 28% p/v, 330,1 mmoli). La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 15 minuti. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato (60 mL) e acqua (20 mL). Le fasi organiche sono state separate, e lo strato acquoso è stato estratto due volte con etil acetato (porzioni da 60 mL). Le fasi organiche sono state combinate, lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio e evaporate. Il solido risultante è stato triturato con diclorometano (30 mL) e filtrato. Il solido è stato lavato con diclorometano minimo per dare 6-cloro-4-metil-piridin-2-solfonammide come un solido biancastro (3,18 g, 15,4 mmoli, 56,0%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 (dd, J=1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 205,99167, osservato 206,9 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,3 minuti.

Passaggio 3: 6-Metossi-4-metilpiridin-2-solfonammide



6-Cloro-4-metilpiridin-2-solfonammide (500 mg, 2,42 mmoli) è stata sciolta in sodio metossido in metanolo (2,537 g, 2,615 mL di 25% p/v, 12,10 mmoli) e riscaldata a 65°C. Dopo 1 ora, tutto il materiale di partenza era scomparso e si erano formati due prodotti. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e una soluzione acquosa satura di cloruro d'ammonio. Le fasi organiche sono state separate, lavate con acqua, salamoia, seccate su solfato di sodio e evaporate ad essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con 0 fino a 100% etil acetato in esani per dare 6-metossi-4-metilpiridin-2-solfonammide (126 mg, 0,623 mmoli, 25,7%) ESI-MS m/z calc. 202,04121, osservato 203,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,32 minuti.

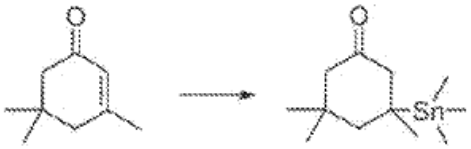
Preparazione 97: 6-Ammino-4-metilpiridin-2-solfonammide



6-Cloro-4-metilpiridin-2-solfonammide (500 mg, 2,42 mmoli) è stata sciolta in ammonio idrossido acquoso (3,029 mL di 28% p/v, 24,20 mmoli) e irradiata in un reattore a microonde per 1 ora a 150° C. La reazione è stata evaporata e il solido è stato lavato con acqua e metanolo per rimuovere eccesso di ammonio idrossido. Il solido risultante era una miscela di prodotto e materiale di partenza. La miscela è stata portata al seguente passaggio senza ulteriore purificazione, 6-ammino-4-metilpiridin-2-solfonammide (200 mg, 1,07 mmoli, 44,2%) ESI-MS m/z calc. 187,04155, osservato 188,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,21 minuti.

Preparazione 98: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)-1,3,2-diossaborolano

Passaggio 1: 3,3,5-trimetil-5-trimetilstannil-cicloesanone



Ad una soluzione agitata di trimetil(trimetilstannil)stannano (3,555 g, 2,250 mL, 10,85 mmoli) in tetraidrofurano (50 mL) a -20°C è stato aggiunto metillitio (4,964 g, 6,781 mL di 1,6 M, 10,85 mmoli) e la miscela è stata agitata a -20°C per 15 minuti. Poi il 3,5,5-trimetilcicloes-2-en-1-one (1,00 g, 7,24 mmoli) è stato lentamente aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 0°C, agitata 30 minuti, e poi spenta con metanolo (695,6 mg, 879,4 μL, 21,71 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e diluita con acqua poi estratta due volte con dietil etere. Gli strati organici combinati sono stati seccati (sodio solfato), filtrati e concentrati ad un olio giallo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando 100% esani come eluente seguito da 100% diclorometano come eluente per ottenere 3,3,5-trimetil-5-trimetilstannil-cicloesanone (2,01 g, 6,63 mmoli, 91,7%) come un olio limpido. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2,59-2,45 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 3H), 1,92 (d, J=14,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J=14,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,13 (d, J=1,1 Hz, 1H), 0,07 (s, 9H), 0,01 (d, J=1,1 Hz, 1H).

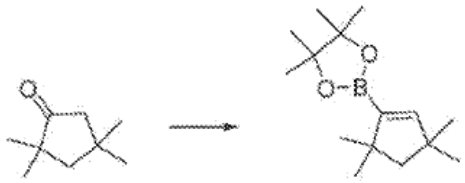
Passaggio 2: 2,2,4,4-Tetrametilciclopentanone



Ad una soluzione agitata di 3,3,5-trimetil-5-trimetilstannil-cicloesanone (4,17 g, 13,8 mmoli) nel diclorometano (79,23 mL) sotto un'atmosfera di azoto a 0°C è stato aggiunto (a gocce) tetraclorotitanio (2,610 g, 2,183 mL, 13,76 mmoli) fornendo un colore marrone scuro all'aggiunta. Al completamento dell'aggiunta la miscela di reazione era una sospensione marrone che è stata agitata 20 minuti a 0°C e poi spenta per aggiunta di una soluzione di bicarbonato di sodio acquoso saturo (Cautela: Sviluppo di gas, la reazione diventava bifasica con

una sospensione purpurea come strato acquoso). La miscela risultante è stata estratta due volte con diclorometano, seccata (magnesio solfato), filtrata e cautamente concentrata ad un olio limpido. Purificata mediante cromatografia su gel di silice eluendo con 100% fornendo 2,2,4,4-tetrametilciclopentanone (1,67 g, 11,9 mmoli, 86,6%) come un olio limpido.

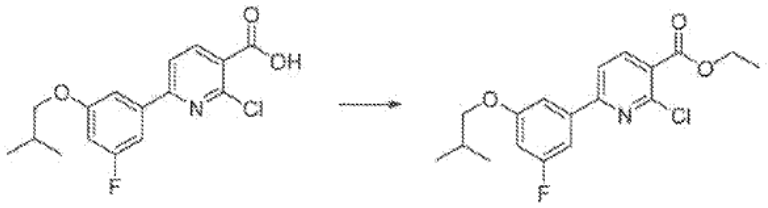
Passaggio 3: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)-1,3,2-diossaborolano



A 2,2,4,4-tetrametilciclopentanone (1,67 g, 11,9 mmoli) è stato aggiunto tetraidrofurano (16,70 mL) e la reazione è stata raffreddata a -78° C. La reazione è stata agitata per 10 minuti e litio bis(trimetilsilil)ammide (14,29 mL di 1 M, 14,29 mmoli) è stato aggiunto a gocce e la reazione è stata lasciata agitare a -78°C per 1 ora. 1,1,1-Trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsolfonil)metansolfonammide (5,105 g, 14,29 mmoli) sciolta in tetraidrofurano (12,5 mL) è stata aggiunta a gocce e la reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitare 16 ore. La reazione è stata spenta con una soluzione acquosa satura di sodio cloruro e estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e evaporato ad uno sciroppo arancione. Lo sciroppo arancione grezzo è stato aggiunto ad una miscela di bis(pinacol)diboro (4,535 g, 17,86 mmoli), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II), complesso con diclorometano (871,5 mg, 1,191 mmoli) e potassio acetato (3,507 g, 35,73 mmoli) in dimetilformammide (16,70 mL). La reazione è stata spurgata con azoto e riscaldata a 65°C per 16 ore. La reazione è stata spenta con una soluzione acquosa satura di sodio cloruro e estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e evaporato ad essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando un gradiente da 100% esani a 40% etil acetato in esani fornendo 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)-1,3,2-diossaborolano (651 mg, 2,60 mmoli, 21,8%) come un solido bianco.

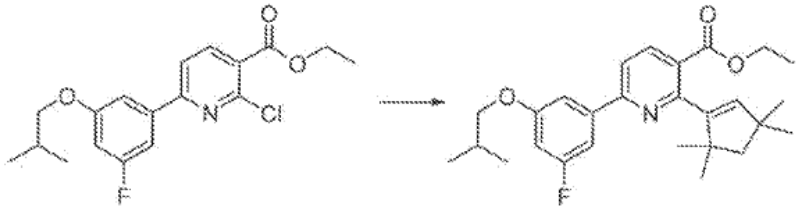
Preparazione 99: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Isomero 1) (Composto 2374) (Isomero 2)

Passaggio 1: etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato



Acido 2-Cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (5,077 g, 15,53 mmoli) è stato sciolto in alcol etilico (50,26 mL) e tionil cloruro (2,218 g, 1,360 mL, 18,64 mmoli) è stato aggiunto a gocce. La risultante soluzione è stata lentamente riscaldata a 76°C (riflusso) e agitata a 76°C per 5 ore. La soluzione brunastra è stata concentrata per rimuovere il solvente. Il residuo grezzo è stato risciolto in etil acetato e estratto con bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase acquosa è stata estratta due volte con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati estratti con salamoia acquosa satura, seccati su solfato di sodio, concentrati e purificati mediante cromatografia su gel di silice usando un gradiente da 100% esani a 100% etil acetato fornendo etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (3,64 g, 10,3 mmoli, 66,6%) come un solido bianco.

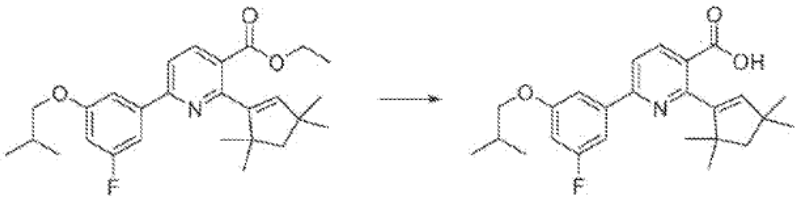
Passaggio 2: Etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato



Una miscela di etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (841,8 mg, 2,393 mmoli), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)-1,3,2-diossaborolano (598,7 mg, 2,393 mmoli), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II), complesso con diclorometano (525,3 mg, 0,7179 mmoli), e carbonato di sodio (760,9 mg, 7,179 mmoli) in diossano (10,77 mL) e acqua (1,196 mL) è stata riscaldata in un recipiente sigillato a 150°C per 16 ore. La reazione è stata filtrata e i solidi sono stati lavati con etil acetato. L'estratto è stato evaporato e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando un gradiente da 100% esani a 25% etil acetato in esani per dare etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5,5-

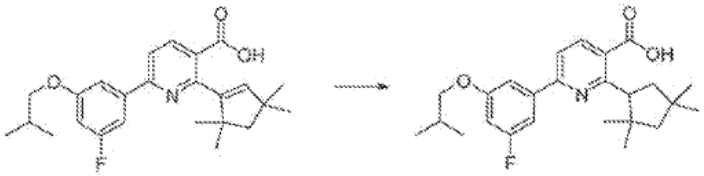
tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato (460,3 mg, 1,047 mmoli, 43,75%) come un solido giallo chiaro.

Passaggio 3: Acido 6-(3-Fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico



Una soluzione di etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato (460,3 mg, 1,047 mmoli) e idrossido di sodio (2,617 mL di 1 M, 2,617 mmoli) in tetraidrofurano (2,606 mL) e acqua (2,606 mL) è stata agitata a 50°C per 6,5 ore. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e poi neutralizzata con 1M acido cloridrico e estratta due volte con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e evaporati per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico (389,1 mg, 0,9455 mmoli, 90,32%) come aghi gialli.

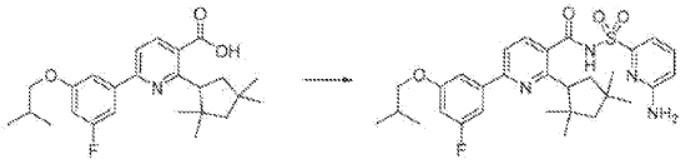
Passaggio 4: acido 6-(3-Fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico



Una miscela di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico (389,1 mg, 0,9455 mmoli), palladio idrossido (79,67 mg, 0,5673 mmoli) e formiato d'ammonio (1,192 g, 18,91 mmoli) in etanolo (10 mL) sono stati combinati in una fiala per microonde e riscaldata a 85°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, stappata, formiato d'ammonio (1,192 g, 18,91 mmoli) e palladio idrossido (79,67 mg, 0,5673 mmoli) sono stati aggiunti, azoto è stato fatto gorgogliare attraverso la soluzione per 2 minuti, e la fiala è stata tappata e riportata nel reattore a microonde a 85°C per 4 ore aggiuntive. La reazione è stata filtrata attraverso celite eluendo con metanolo e concentrata a pressione ridotta. La miscela è stata poi diluita con 1N acido cloridrico acquoso e lavata con due volte con etil acetato. Gli strati

organici sono stati combinati, seccati (sodio solfato), filtrati e concentrati ad un olio limpido con presenza di poco solido bianco. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando un gradiente da 100% diclorometano a 20% metanolo in diclorometano seguito da 20% metanolo in etil acetato fornendo acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico (52,3 mg, 0,126 mmoli, 13,4%) come un solido bianco.

Passaggio 5: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Isomero 1) (Composto 2374) (Isomero 2)



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico (52,0 mg, 0,126 mmoli) e carbonil diimidazolo (30,58 mg, 0,1886 mmoli) in dimetilformammide (0,5 mL) è stata agitata a 45°C per 90 minuti. Una soluzione separata di 6-amminopiridin-2-solfonammide (43,54 mg, 0,2514 mmoli) e sodio idruro (10,06 mg, 0,2514 mmoli) in dimetilformammide (0,5 mL) che è stata agitata a 45°C per 45 minuti è stata poi aggiunta e la miscela risultante è stata agitata a 45°C per 2 ore. La reazione è stata filtrata e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) venduta da Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), e un gradiente duplice eseguito da 1 a 99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=acetonitrile, portata=50 mL/min, volume di iniezione=950 μL e temperatura di colonna=25°C) fornendo N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Isomero 1) (Composto 2374) (Isomero 2) cloridrato (51 mg, 0,084 mmoli, 67%) come un solido biancastro ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,91 (dd, J=20,4, 8,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=10,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,86 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,06 (dt, J=13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, J=12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,15 (s,

3H), 1,08-0,93 (m, 9H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 568,25195, osservato 569,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti.

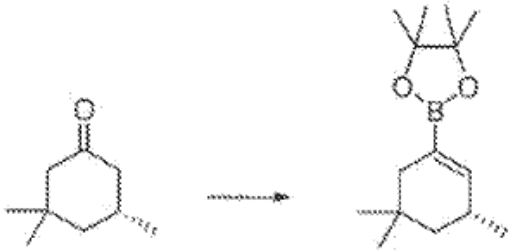
Preparazione 100: 4,4,5,5-tetrametil-2-[(5S)-3,3,5-trimetilcicloesen-1-il]-1,3,2-diossaborolano

Passaggio 1: (5R)-3,3,5-Trimetilcicloesanone



Ad un pallone a fondo tondo spurgato con azoto è stato aggiunto rame (II) acetato (14,53 mg, 0,08000 mmoli), [(4S)-4-[5-bis(3,5-diterz-butil-4-metossi-fenil)fosfanil-1,3-benzodiossol-4-il]-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzodiossol-5-il]-bis(3,5-diterz-butil-4-metossi-fenil)fosfano (47,34 mg, 0,04000 mmoli), e toluene (27,64 mL). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 90 minuti. Polimetilidrosilossano (4,8 mL) è stato aggiunto e la reazione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per 30 minuti, 3,5,5-Trimetilcicloes-2-en-1-one (5,528 g, 6,009 mL, 40,00 mmoli) è stato poi aggiunto a gocce e la reazione è stata lasciata agitare per 90 minuti a temperatura ambiente. La reazione è stata versata in una soluzione di 3M idrossido di sodio e lasciata agitare vigorosamente per 2 ore. La reazione grezza è stata estratta con etil acetato e seccata su solfato di sodio. Il solvente è stato rimosso e il prodotto grezzo è stato portato al seguente passaggio senza ulteriore purificazione per dare (5R)-3,3,5-trimetilcicloesanone (5,1 g, 36 mmoli, 91%) ESI-MS m/z calc. 140,12012, osservato 141,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,44 minuti era un olio chiaro.

Passaggio 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-[(5S)-3,3,5-trimetilcicloesen-1-il]-1,3,2-diossaborolano

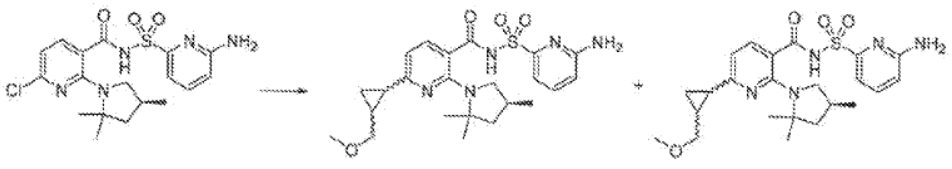


A (5R)-3,3,5-trimetilcicloesanone grezzo (2,85 g, 20,3 mmoli) è stato aggiunto tetraidrofurano (28,50 mL) e la

reazione è stata raffreddata a -78° C. La reazione è stata agitata per 10 minuti e litio bis(trimetilsilil)ammide (24,38 mL di 1 M, 24,38 mmoli) è stato aggiunto a gocce e la reazione è stata lasciata agitare a -78°C per 1 ora. 1,1,1-Trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsolfonil)metansolfonammide (8,710 g, 24,38 mmoli) sciolta in tetraidrofurano (20 mL) è stata aggiunta a gocce e la reazione è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitare per 16 ore. La reazione è stata spenta con salamoia e estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e evaporato ad un olio giallo. Il vinil triflato grezzo è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. Il vinil triflato grezzo è stato aggiunto ad una miscela di bis(pinacol)diboro (7,740 g, 30,48 mmoli), bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II), complesso con diclorometano (1,487 g, 2,032 mmoli), potassio acetato (5,983 g, 60,96 mmoli) in N,N-dimetilformammide (28,50 mL). La reazione è stata spurgata con azoto e riscaldata a 65°C per 16 ore. La reazione è stata spenta con salamoia e estratta con etil acetato. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio e evaporato. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice utilizzando un gradiente di 0 fino a 40% etil acetato in esani per ottenere 4,4,5,5-tetrametil-2-[(5S)-3,3,5-trimetilcicloesen-1-il]-1,3,2-diossaborolano (2,2 g, 8,8 mmoli, 43%) come una miscela di regioisomeri ESI-MS m/z calc. 250,2104, osservato 251,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,17 minuti

Preparazione 101: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(1S,2S)-2-(metossimetil)ciclopropil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1575)

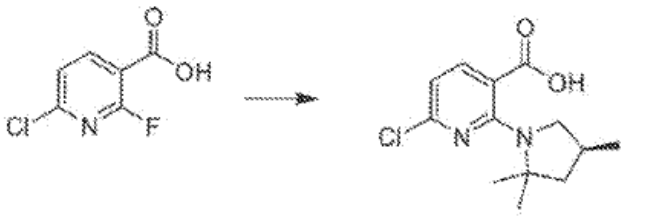
Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(1S,2S)-2-(metossimetil)ciclopropil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1575) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(1R,2R)-2-(metossimetil)ciclopropil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Ad una fiala per microonde è stato aggiunto N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 852) sale di acido trifluoroacetico (100 mg, 0,186

mmoli), [1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene](3-cloropiridil)palladio(II) dicloruro (6,3 mg, 0,0093 mmoli) e diossano (600 µL). La reazione è stata spurgata con azoto per 2 minuti e trans 2-[(1S,2S)-2-(metossimetil)ciclopropil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (68,99 mg, 0,325 mmoli) è stato aggiunto seguito da una soluzione acquosa 2M di carbonato di potassio (279 µL di 2 M, 0,558 mmoli). Poi la reazione è stata irradiata a 120°C in 16 ore nel reattore a microonde. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare, filtrata e poi purificata direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e metodo HPLC-MS 1 fino a 99 acetonitrile in acqua contenente 5 mM acido cloridrico per dare due composti. Composto 1 (2,26 mg, 0,0044 mmoli, 2,39%) ESI-MS m/z calc. 473,2097, osservato 474,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,13 minuti, Composto 2 (0,86 mg, 0,0018 mmoli, 0,97%) ESI-MS m/z calc. 473,2097, osservato 474,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,26 minuti come un solido giallo chiaro.

Preparazione 102: N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

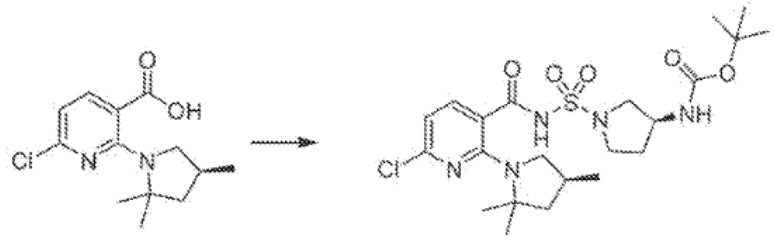


Passaggio 1: Acido 6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico

Acido 6-cloro-2-fluoro-piridin-3-carbossilico (1,50 g, 8,545 mmoli) e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (Acido cloridrico) (1,534 g, 10,25 mmoli) sono stati combinati in DMSO (4,500 mL). Carbonato di potassio (2,362 g, 17,09 mmoli) è stato aggiunto. Nota: Sostanziale formazione di bolle è stata osservata al mescolamento. La miscela di reazione è stata sigillata e riscaldata a 90°C durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 mL) e lavata con 0,5 N HCl acquoso. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta ad un olio giallo. Per rimuovere qualsiasi solvente residuo, l'olio è stato sottoposto a una corrente di azoto gassoso per 1 ora, risultando in un solido cristallino. Il prodotto è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z calc. 268,09787, osservato 269,2 $(M+1)^+$;

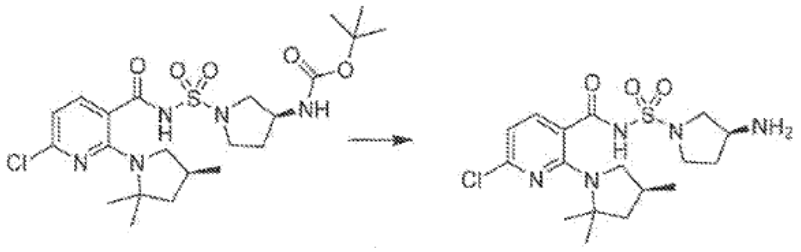
Tempo di ritenzione: 1,49 minuti

Passaggio 2: terz-butil N-[(3S)-1-[[6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbonil]solfamoil]pirolidin-3-il]carbammato



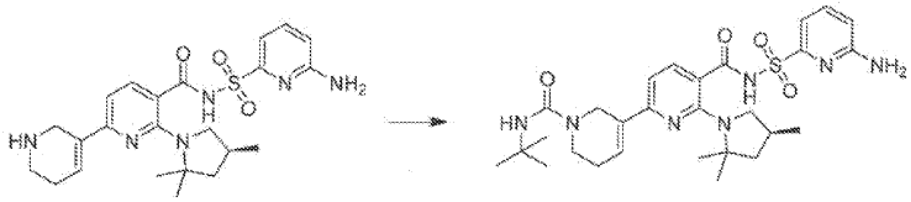
Acido 6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico (1,61 g, 5,99 mmoli) è stato sciolto in diclorometano (8 mL), riscaldato a 40°C e N-(ossometilene)solfamoil cloruro (1,017 g, 625,5 µL, 7,189 mmoli) è stato aggiunto, Nota: Sostanziale formazione di bolle è stata osservata durante l'aggiunta. Dopo 3 minuti di agitazione a 40°C, diclorometano aggiuntivo (10 mL) è stato aggiunto seguito da terz-butil N-[(3S)-pirrolidin-3-il]carbammato (2,80 g, 15,0 mmoli). Si è osservato gorgogliamento. Dopo agitazione durante la notte a 40°C, la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (75 mL) e lavata con acqua e salamoia. Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il prodotto è stato isolato mediante cromatografia su colonna di gel di silice: gradiente di 0 fino a 40% EtOAc/esano su una colonna di gel di silice da 80 grammi, terz-butil N-[(3S)-1-[[6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbonil]solfamoil]pirrolidin-3-il]carbammato (965 mg, 1,87 mmoli, 31,2%) è stato ottenuto come un solido schiumoso leggermente marrone ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,14 (dd, J=9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,03 (t, J=10,3 Hz, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,04 (dd, J=12,7, 5,7 Hz, 1H), 1,92 (dd, J=11,4, 5,1 Hz, 1H), 1,78 (dd, J=12,6, 6,9 Hz, 1H), 1,54 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 515,1969, osservato 516,4 $(M+1)^{+}$; Tempo di ritenzione: 0,77 minuti.

Passaggio 3: N-[(3S)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



terz-butil N-[(3S)-1-[[6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbonil]solfamoil]pirrolidin-3-il]carbammato (100 mg, 0,1938 mmoli) è stato sciolto in CH2Cl2 (1 mL), e TFA (1 mL, 12,98 mmoli) è stato aggiunto. La soluzione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per 30 minuti. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Preparazione 103: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(terz-butilcarbamoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2568)



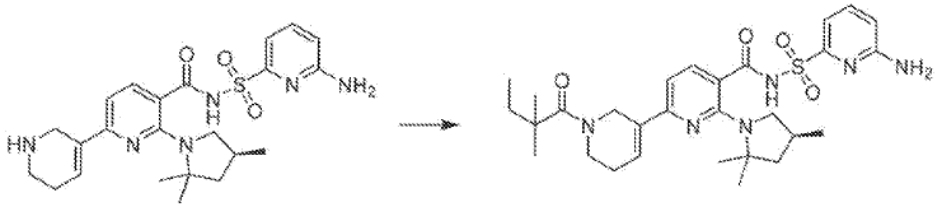
Ad una soluzione agitata di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Acido cloridrico (2)) (27 mg, 0,037 mmoli) in diclorometano anidro (1,0 mL), trietil ammina (50 µL, 0,3587 mmoli) e 2-isocianato-2-metil-propano (8,0 mg, 0,081 mmoli) sono stati aggiunti a 0°C sotto azoto. La soluzione gialla è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa per fornire N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(terz-butilcarbamoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2568) (Acido cloridrico (1)) (9,2 mg, 0,015 mmoli, 41%) ESI-MS m/z calc. 569,27844, osservato 570,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,3 minuti

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[1-(cicloesilcarbamoil)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-2-[(4S)-2,2,4-

trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2520)

Preparazione 104: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(2,2-dimetilbutanoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2612)



Ad una soluzione agitata di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Acido cloridrico (2)) (27 mg, 0,037 mmoli) in diclorometano anidro (1,0 mL), trietil ammina (50 µL, 0,36 mmoli) e 2,2-dimetilbutanoil cloruro (11 mg, 0,082 mmoli) sono stati aggiunti a 0°C sotto azoto. La soluzione gialla è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta e il residuo è stato purificato da HPLC in fase inversa per fornire N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(2,2-dimetilbutanoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2612) (Acido cloridrico (1)) (6,7 mg, 0,011 mmoli, 27%) ESI-MS m/z calc. 568,2832, osservato 569,7 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,44 minuti

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(3-clorobenzoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1984),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(1-piperidilsolfonil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1942),

N-[[6-[(2-fenilacetil)ammino]-2-piridil]solfonil]-6-[1-(2-fenilacetil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2243),

isopropil N-[6-[[6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]carbammato (Composto 2624),

isopropil 5-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-2-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 2622),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2650),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[1-(2-cicloesilacetil)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2596),

isopropil 4-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-3-piridil]-3,6-diidro-2H-piridin-1-carbossilato (Composto 2027),

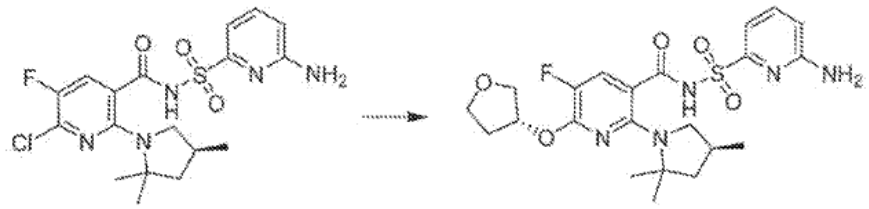
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[1-(2-fenilacetil)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2417),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-3,6-diidro-2H-piridin-4-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2344),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[1-(2-cicloesilacetil)-3,6-diidro-2H-piridin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2633), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-isobutilsolfonil-3,6-diidro-2H-piridin-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1882)

Preparazione 105: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]ossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2281)



Ad una fiala da 4 mL è stato aggiunto NaH (10 mg, 0,25 mmoli), (3R)-tetraidrofuran-3-olo (27,63 mg, 25,19 μL, 0,3136 mmoli), e DMSO (800 μL). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 minuti, N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Acido cloridrico (1)) (30 mg, 0,063 mmoli) è stata poi aggiunta alla fiala e la reazione è stata agitata a 150°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC preparativa (1-99% acetonitrile in 30 minuti

con 5 mM HCl modificatore) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-[(3R)-tetraidrofuran-3-il]ossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2281) (Acido cloridrico (1)) (9 mg, 0,02 mmoli, 30%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,29 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,55-5,48 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,56 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,44 (t, J=8,7 Hz, 1H), 2,32-2,16 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,84 (dd, J=11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (t, J=12,0 Hz, 1H), 0,85 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 493,1795, osservato 494,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,08 minuti

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[(1R)-1,2-dimetilpropossi]-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2020),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-cicloesiletossi)-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1730),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-[(3S)-tetraidrofuran-3-il]ossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2056),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-ciclopentiletossi)-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1966),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-(1-tetraidropiran-4-iletossi)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1891),

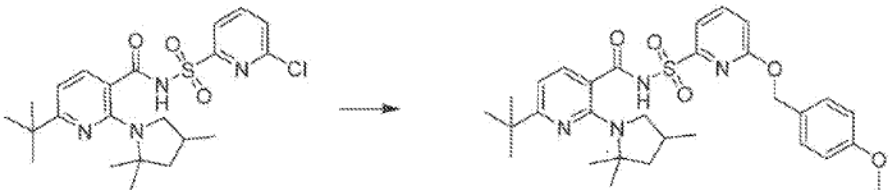
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(ciclopentossi)-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2100),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2586), e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-[1-(4-piridil)etossi]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2212)

Preparazione 106: 6-terz-butil-N-[[6-[(4-metossifenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-

1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2724) (Isomero 1) (Composto 2428) (Isomero 2)



6-(terz-butil)-N-((6-cloropiridin-2-il)solfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinammide (100 mg, 0,215 mmoli) e (4-metossifenil)metanolo (59,6 mg, 0,431 mmoli) sono stati sciolti in dimetil solfossido anidro (1 mL), e poi cesio carbonato (210 mg, 0,645 mmoli) è stato aggiunto alla miscela di reazione La miscela risultante è stata riscaldata a 130°C per 24 ore e raffreddata a temperatura ambiente. Acqua (10 mL) e soluzione acquosa di cloruro d'idrogeno (1N) è stato aggiunto fino a quando il valore di pH della soluzione era di circa 2. La soluzione di reazione è stata estratta con etil acetato, e l'estratto è stato lavato con salamoia, seccato su solfato di sodio e filtrato. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato mediante HPLC in fase inversa utilizzando un gradiente di 0,1% acido trifluoroacetico in acqua e 0,1% acido trifluoroacetico in acetonitrile. Le frazioni sono state liofilizzate per dare 6-terz-butil-N-[[6-[(4-metossifenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2724) (Isomero 1) (Composto 2428) (Isomero 2) (35,2 mg, 0,0621 mmoli, 28,9%), MS (ESI, m/z): [M+H]<+ >567,3.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[[6-[2-(4-fluorofenil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1704),

N-[[6-(3-fenilpirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1708),

N-[[6-[metil(propil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1711),

N-[[6-[(4-metossifenil)metil-metil-ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1717),

N-[(6-terz-butossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1718),
N-[[6-(3-metossi-5-metil-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1719),
N-[[6-(2-cianofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1720),
N-[[6-(4-isopropilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1722),
N-[[6-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1733),
N-[[6-(pirrolidin-3-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1734),
N-[[6-(4-acetil-2-metossi-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1744),
N-[[6-(3,5-dimetil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1749),
N-[[6-(1-naftilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1751),
N-[(6-prop-2-inossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1753),
N-[[6-(3-fenil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1755),
N-[[6-(4-terz-butilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1756),
N-[[6-[4-(dimetilammino)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1757),
N-[[6-(3,4-dimetossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 1761),

N-[[6-(tetraidrofuran-2-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1764),

N-[[6-(cicloesilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1767),

N-[[6-[(2,5-difluorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1770),

terz-butil 4-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]piperazina-1-carbossilato (Composto 1773),

N-[[6-(1,3-benzotiazol-6-ilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,24-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1775),

N-[[6-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-ottaidro-2H-chinolin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1776),

N-[[6-[(5-fenilisossazol-3-il)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1777),

N-[[6-[(3-cloro-4-metossi-fenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1778),

N-[[6-(3-etinilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1782),

N-[[6-(2,4,5-trifluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1796),

N-[[6-[(2-fluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1798),

N-[[6-(2-cicloesiletossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1800),

N-[[6-[3-(metossimetil)-1-piperidil]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1805),

N-[[6-(2,4-diclorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1806),

N-[[6-(4-fluorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1813),

N-[[6-(1,3-benzodiossol-5-ilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1814),

N-[[6-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1816),

N-[[6-(1H-indol-5-ilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1823),

N-[[6-(8-chinolilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1826),

N-[[6-[benzil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1827),

N-[[6-(3-etossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1828),

N-[[6-(3-cloro-4-fluoro-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1831),

N-[[6-(1,3,4,9-tetraidropirido[3,4-b]indol-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1833),

N-[[6-(ciclopentossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1834),

N-[(6-isoindolin-2-il-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto

1838),

N-[[6-(3-cloroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1841),

N-[[6-[(1R)-1-feniletossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1842),

N-[[6-[(4-etil-2-piridil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1862),

N-[[6-(tiazol-2-ilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1865),

N-[[6-[etil(2-metossietil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1870),

N-[[6-(2-cloroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1872),

N-[[6-(3,4-diidro-2H-piran-2-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1874),

N-[[6-(7-chinolilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1875),

N-[[6-[(1-acetilindolin-5-il)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1877),

N-[[6-[3-(N-metilanilino)propilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1879),

N-[[6-[(E)-but-2-enossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1881),

N-[[6-(3-metilciclopentossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1884),

N-[[6-(p-tolilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1892),

N-[[6-(2-metilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1898),

N-[[6-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1899),

N-[[6-(4-isopropilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1902),

N-[[6-(1-feniletilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1905),

N-[[6-(2,3-dicloroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1906),

N-[[6-(cicloesossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1908),

N-[[6-(indan-5-ilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1909),

N-[[6-(1-feniletossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1917),

N-[[6-(1-cicloesiletossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1919),

N-[[6-(4-etossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1924),

N-[[6-(3-terz-butilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1926),

N-[[6-[(2,4-diclorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1929),

N-[[6-(azepan-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1932),
N-[[6-(3-isochinolilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1933),
N-[[6-(1-metilciclopentossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1936),
N-[[6-[4-(1,3-diossolan-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1937),
N-[[6-(benzilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1938),
N-[[6-(tetraidropiran-2-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1939),
N-[[6-[(3-metossifenil)metil-metil-ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1940),
N-[[6-(2-cloro-5-fluoro-anilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1941),
N-[[6-(3-acetilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1949),
N-[[6-[[3-(trifluorometil)fenil]metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1953),
N-[(6-tetralin-5-ilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1955),
N-[[6-[(5-cloro-3-piridil)ossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1957),
N-[[6-(2-metossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1959),

N-[[6-[(2-metossifenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1965),

N-[[6-[(2,4-diclorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1968),

N-[[6-[(4-terz-butilcicloesil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1971),

N-[[6-[(3-metossifenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1972),

N-[[6-[4-(trifluorometossi)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1977),

N-[[6-[metil(fenetil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1978),

N-[[6-[(2-clorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1983),

N-[[6-(4-pentilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1985),

N-[[6-(1,3-diidrobenzo[de]isochinolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1986),

N-[[6-(4-fenil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1987),

N-[[6-(3-metilcicloesossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1988),

N-[[6-(2-chinolilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1989),

N-[[6-(3-tienilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto

1992),

N-[[6-[[(1R)-1-cicloesiletil]ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1996),

N-[[6-[(6-metilcicloes-3-en-1-il)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2001),

N-[[6-(1H-indol-5-ilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2003),

N-[[6-(2-tienilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2004),

N-[[6-[metil-[2-(3-piridil)etil]ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2005),

N-[[6-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-ottaidro-1H-isochinolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2011),

N-[[6-[[3-(dimetilammino)fenil]metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2012),

N-[[6-(1,3-benzodiossol-5-ilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2013),

N-[[6-(2-fluorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2015),

N-[[6-(2-cicloesilpropossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2019),

N-[[6-(4-fenilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2023),

N-[[6-[(2S)-2-(metossimetil)pirrolidin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2024),

N-[[6-(3,3-dimetilbutossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2025),

N-[[6-(ciclopentilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2026),

N-[[6-(3-metil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2030),

N-[[6-(tetraidropiran-4-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2032),

N-[[6-(3,3-dimetilcicloesossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2038),

N-[[6-(3,4-dimetossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2041),

N-[[6-[ciclopropilmetil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2044),

N-[[6-[1-(1-naftil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2049),

N-[[6-(ciclopentilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2053),

N-[[6-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2055),

N-[[6-(1-metilcicloeptossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2057),

N-[[6-(1,7,7-trimetilnorbornan-2-il)ossi-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2059),

etil 3-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]benzoato (Composto

2060),

N-[[6-(3,4-diclorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2061),

N-[[6-[(3-clorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2064),

N-[[6-(2-piridilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2068),

N-[[6-[2-(4-metossifenil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2072),

N-[[6-(5-chinolilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2074),

N-[(6-isopentilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2075),

N-[[6-(4-cianofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2076),

N-[[6-[(3S)-1-benzilpirrolidin-3-il]ossi-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2078),

N-[[6-[(4-metil-2-piridil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2082),

N-[[6-(2-terz-butilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2083),

N-[[6-[4-(1-piperidil)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2087),

N-[[6-[(2-metossifenil)metil-metil-ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2090),

N-[[6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 2094),

N-[[6-(3,4-diidro-1H-isochinolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2098),

N-[[6-[(2,4-difluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2099),

N-[[6-(4-fluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2102),

N-[[6-(2,4,6-trifluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2106),

N-[[6-(4-benzil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2107),

N-[[6-(3-isopropilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2108),

N-[[6-[(1S,2S)-2-metilciclopentossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2109),

N-[[6-[(1-fenilpirazol-4-il)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2111),

N-[[6-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-3-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2115),

N-[[6-(3-metilpirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2116),

N-[[6-[(4-pirazol-1-ilfenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2118),

N-[[6-(4-fenilbutilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2119),

etil 4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]benzoato (Composto 2122),

N-[[6-(3-benzilpirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2123),

N-[[6-(1,1-dimetilbutossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2130),

N-[[6-(tetraidrofuran-2-ilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2131),

N-[[6-(3-metossipropilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2135),

N-[[6-(1-naftilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2136),

N-[[6-(2-metil-2-pirrol-1-il-propossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2137),

metil 6-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]piridin-3-carbossilato (Composto 2140),

N-[[6-(3-terz-butilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2142),

N-[[6-[3-(trifluorometossi)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2143),

N-[[6-(4-clorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2145),

N-[[6-[2-(2-tienil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2146),

N-[(6-cicloes-2-en-1-ilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 2147),

N-[[6-(2-naftilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2151),

N-[[6-(3-metossi-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2152),

N-[[6-[(4,6-dimetil-2-piridil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2160),

N-[[6-[2-(3-tienil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2161),

N-[[6-(3-cloro-2-fluoro-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2165),

N-[[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2166),

N-[(6-butossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2167),

N-[[6-[(3-metossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2168),

N-[[6-(1,3-benzodiossol-5-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2169),

N-[[6-(4-isopropilcicloesossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2173),

N-[[6-[4-(4-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2175),

N-[[6-(3-cloro-5-ciano-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2177),

N-[[6-(2,5-dimetossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 2179),

N-[[6-(2-tienilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2181),

N-[[6-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2182),

N-[[6-[(1S)-1-feniletossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2186),

N-[[6-[(4-isopropilfenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2187),

N-[[6-(ciclobutilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2188),

N-[[6-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-6-ilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2190),

N-[[6-[(1-metilindol-5-il)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2193),

N-[[6-(1-metilbutilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2197),

N-[[6-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2198),

N-[[6-(isopropilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2200),

N-[[6-(cicloottilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2202),

N-[[6-(2-fenossietilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2206),

N-[[6-(4-fenilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2208),

N-[(6-decalin-2-ilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2211),

N-[[6-(4-etossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2214),

N-[[6-(2,4-dicloroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2217),

N-[[6-[(2-metilcicloesil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2218),

N-[[6-[1-(metossimetil)propilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2221),

N-[[6-[4-(1-metilbutil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2226),

N-[[6-(2,3-dimetossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2233),

N-[[6-(4-metossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2239),

N-[[6-(1,3-benzodiossol-4-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2249),

N-[[6-(cicloesilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2250),

terz-butil 2-[metil-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]acetato (Composto 2251),

N-[[6-(cicloeptossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto

2252),

etil 4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]piperidina-1-carbossilato (Composto 2253),

N-[[6-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2254),

N-[(6-indolin-1-il-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2255),

N-[[6-(6-metossi-3,4-diidro-1H-isochinolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2260),

N-[[6-[[2-(trifluorometil)fenil]metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2261),

N-[[6-[2-(4-clorofenil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2262),

N-[[6-[3-(5-metil-1,2,4-ossadiazol-3-il)fenossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2263),

N-[[6-[(3-clorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2264),

N-[[6-(1-naftilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2270),

N-[[6-[(2-clorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2273),

N-[[6-(5-isochinolilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2274),

N-[[6-(3,5-difluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2282),

N-[[6-[4-(6-metil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 2285),

N-[[6-[(4-terz-butilfenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2286),

N-[[6-[4-(trifluorometil)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2292),

N-[[6-(3,5-dimetossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2293),

N-[[6-[(6-metil-2-piridil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2294),

N-[[6-(3-benzil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2297),

N-[[6-(2-clorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2298),

N-[[6-[(3-cianofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2299),

N-[[6-(2-etilbutilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2305),

N-[[6-[butil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2307),

N-[[6-(2-furilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2308),

N-[[6-(2,6-dimetossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2309),

N-[[6-[(2-metossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2310),

N-[[6-(4-amminofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2314),

N-[[6-(3-ciano-4-fluoro-anilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2316),

N-[(6-ciclopent-3-en-1-ilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2317),

N-[[6-[[(1R)-1,2-dimetilpropil]ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2318),

N-[[6-(3-metilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2320),

acido (3S)-2-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]-3,4-diidro-1H-isochinolina-3-carbossilico (Composto 2321),

N-[[6-(2-metilmorfolin-4-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2324),

N-[[6-(4-acetilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2328),

N-[[6-(2-tetraidropiran-4-iletossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2329),

N-[[6-(4-metil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2330),

N-[[6-(3-fluorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2332),

N-[[6-(8-chinolilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2333),

terz-butil N-[4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-

piridil]ammino]butil]carbammato (Composto 2335),

N-[[6-(4-metilcicloesossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2336),

N-[[6-(1H-indol-4-ilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2338),

N-[[6-(3,3a,4,5,6,6a-esaidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2340),

N-[[6-(3,4-difluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2341),

N-[[6-(ciclopropilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2342),

N-[[6-[2-metossietil(propil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2343),

N-[[6-[isopentil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2346),

N-[[6-(2,2-difluoroetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2350),

N-[[6-(3-isopropossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2353),

N-[[6-(2-etossietilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2354),

N-[[6-(3,5-dimetossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2357),

N-[[6-[2-(2-piridil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2359),

N-[[6-[[6-(trifluorometil)-2-piridil]metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2365),

N-[[6-(ciclobutossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2371),

N-[[6-[(3-clorofenil)metil-metil-ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2378),

N-[[6-[3-(trifluorometil)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2381),

N-[[6-(3,4-diidro-2H-chinolin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2382),

N-[[6-[4-(2-dimetilamminoetil)-1-piperidil]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2383),

N-[[6-(5-cloroindolin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2385),

N-[[6-(3-acetammidoanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2387),

N-[[6-(1H-indazol-5-ilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2389),

N-[[6-[(2,6-diclorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2390),

N-[[6-(m-tolilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2391),

N-[[6-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2393),

N-[[6-(tetraidrofuran-3-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 2396),

N-[[6-[2-(trifluorometil)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2397),

terz-butil N-metil-N-[2-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]etil]carbammato (Composto 2400),

N-[[6-[(3,4-diclorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2402),

N-[[6-[(1-benzilpirrolidin-3-il)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2407),

N-[[6-[1-(2-fluorofenil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2408),

N-[[6-[(3-fluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2409),

N-[[6-(2,2-dimetilpropossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2412),

N-[[6-[(4-isopropilfenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2415),

N-[[6-[(6-metossi-2-piridil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2420),

N-[[6-[(3,5-difluorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2421),

N-[[6-(4-esilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2423),

N-[[6-[(4-metossifenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2428),

N-[(6-metossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2430),

N-[[6-(3-acetammidofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2433),

N-[[6-[(1-metilciclopropil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2434),

terz-butil N-[4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]cicloesil]carbammato (Composto 2439),

N-[[6-(4-imidazol-1-ilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2441),

metil 1-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]piperidina-4-carbossilato (Composto 2442),

N-[[6-[3-(dimetilammino)fenossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2443),

N-[[6-(3-chinolilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2449),

N-[[6-[2-(4-piperidil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2452),

N-[[6-(4-fluoro-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2453),

N-[[6-(4-metilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2460),

N-[[6-(3-clorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2461),

N-[[6-[(3,5-difluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2462),

N-[(6-morfolino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2464),

N-[[6-[2-(3-metossifenil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2465),

N-[[6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2466),

N-[[6-[(1R)-1-metil-2-fenil-etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2470),

N-[[6-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2476),

N-[[6-(3-cianoanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2484),

N-[[6-(2-isopropilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2486),

etil 1-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]piperidina-4-carbossilato (Composto 2488),

metil 3-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]benzoato (Composto 2493),

terz-butil 3-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]propanoato (Composto 2495),

N-[[6-[2-(p-tolil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2502),

N-[[6-(5-cloro-2-metossi-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2503),

N-[[6-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2504),

metil 4-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]piperazina-1-carbossilato (Composto 2506),

N-[[6-(3-furilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2507),

N-[(6-fenossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2509),

N-[[6-(2,6-difluoroanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2513),

N-[[6-[3-(dimetilammino)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2517),

N-[[6-(7-fluoro-3,4-diidro-1H-isochinolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2518),

N-[[6-(1-ossotetralin-6-il)ossi-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2523),

N-[[6-[(4-fluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2524),

N-[[6-(3-etossianilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2526),

N-[(6-propossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2528),

N-[[6-(3-butossipropilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2529),

N-[[6-[4-(dietilammino)anilino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2531),

N-[[6-[(3,4-difluorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2533),

N-[[6-(metilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto

2535),

terz-butil (2R)-1-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]pirrolidina-2-carbossilato (Composto 2536),

terz-butil N-[(3R)-1-[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]pirrolidin-3-il]carbammato (Composto 2537),

N-[[6-(4-ossazol-5-ilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2546),

N-[[6-[3-(3-metilpirazol-1-il)propilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2550),

N-[[6-(3-metossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2551),

N-[(6-pirrolidin-1-il-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2561),

N-[[6-(4-pirrol-1-ilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2563),

N-[[6-[4-(1-etilpropil)piperazin-1-il]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2565),

N-[[6-(3-acetilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2569),

N-[[6-(3-cloro-4-metossi-anilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,24-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2571),

N-[[6-(3-metilanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2572),

N-[[6-(ciclopropilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2574),

N-[[6-[(4-metossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2579),

N-[[6-(5-fluoroisoindolin-2-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2580),

N-[[6-[(4-clorofenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2585),

N-[[6-(2-cloro-5-fluoro-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2591),

N-[[6-(croman-3-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2595),

N-[[6-(2-furilmetilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2597),

N-[[6-(5-cloro-2-fluoro-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2598),

N-[[6-[(3-pirrol-1-ilfenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2600),

N-[[6-(4-cicloesilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2601),

N-[[6-(2-propossietilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2602),

N-[[6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2609),

N-[[6-[(4-etinilfenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2610),

N-[[6-(2-naftilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2611),

N-[(6-etossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2617),
N-[[6-[[4-(trifluorometil)fenil]metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2618),
N-[(6-benzilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2619),
N-[[6-(4-butil-1,4-diazepan-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2620),
N-[[6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2621),
N-[[6-[2-(2-fluorofenil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2625),
N-[[6-(4H-1,3-benzodiossin-2-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2627),
N-[[6-(2-ciclopentiletossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2630),
N-[[6-[2-(2-clorofenil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2632),
N-[[6-(2-metossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2637),
N-[(6-anilino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2639),
N-[[6-[(2,3-difluorofenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2640),
N-[[6-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2641),
N-[[6-[2-(4-etossifenil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2642),

N-[[6-[(2-metil-8-chinolil)ossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2643),

N-[[6-[(5-cloro-2-metossi-fenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2645),

N-[[6-(3-metilbut-2-enossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2648),

N-[[6-(2,4,6-trifluorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2654),

N-[[6-[(5-cloro-2-piridil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2656),

N-[[6-(2-cianoanilino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2659),

N-[[6-[(5-cloro-2-piridil)ossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2747),

N-[[6-[2-(4-piridil)etilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2746),

N-[[6-(2-amminoetossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2754),

N-[(6-but-2-inossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2753),

N-[[6-[3-metossipropil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2745),

N-[[6-(4-metossi-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2743),

N-[[6-(1-ossoindan-5-il)ossi-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2744),

N-[[6-[(6-metil-2-piridil)ossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2742),

N-[[6-(4-acetilfenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2741),

N-[[6-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)ossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2740),

N-[[6-[[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2757),

metil 4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ossi]benzoato (Composto 2739),

N-[[6-(2,1,3-benzossadiazol-5-ilossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2738),

N-[[6-(4-terz-butossifenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2751),

N-[[6-[isobutil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2758),

N-[[6-(dietilammino)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2737),

N-[[6-(3-cianofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2736),

N-[[6-[isopropil(metil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2735),

terz-butil N-[4-[[6-[[2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbonil]solfamoil]-2-piridil]ammino]fenil]carbammato (Composto 2755),

N-[[6-[2-(3-fluorofenil)etossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide

(Composto 2752),

N-[[6-[2-(1-piperidil)fenossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2750),

N-[[6-(2-metil-1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2759),

N-[[6-[ciclopropilmetil(propil)ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2734),

N-[[6-[(2,5-dimetossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2733),

N-[(6-fenetilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2732),

N-[[6-(2,3-diclorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2731),

N-[[6-(3-cloro-5-fluoro-fenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2730),

N-[[6-[(2-clorofenil)metil-metil-ammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2756),

N-[(6-croman-4-ilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2749),

N-[[6-[3-(trifluorometil)fenossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2729),

N-[[6-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)metossi]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2728),

6-terz-butil-N-[(6-isopentilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2727),

N-[[6-(1,3-benzodiossol-5-ilmetossi)-2-piridil]solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 2725),

N-[[6-[(E)-but-2-enossi]-2-piridil]solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2726),

6-terz-butil-N-[[6-[(4-metossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2723),

N-[[6-[(3,4-dimetossifenil)metilammino]-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2662), e

N-[[6-(3,5-diclorofenossi)-2-piridil]solfonil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2663)

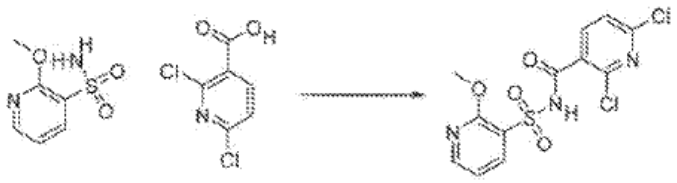
Preparazione 107: N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2445)

Passaggio 1: 2-Metossipiridin-3-solfonammide



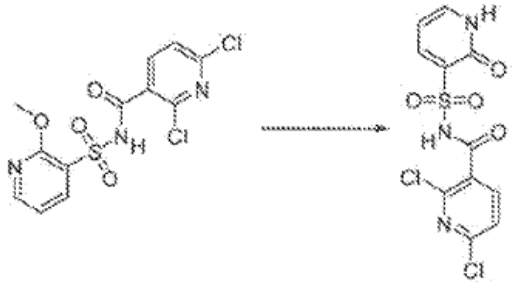
2-Cloropiridin-3-solfonil cloruro (5,00 g, 23,6 mmoli) è stato sciolto in ammoniaca in metanolo (16,8 mL di 7 M, 117,9 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta e sciolta in sodio metossido (24,9 mL di 25% p/v, 115,1 mmoli) e riscaldata a 60°C in 2 giorni. La miscela di reazione è stata evaporata e il residuo è stato ripartito tra etil acetato e 1N HCl. Le fasi organiche sono state separate, lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio e concentrate a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-100% etil acetato in esani per dare 2-metossipiridin-3-solfonammide (3,12 g, 70%) ESI-MS m/z calc. 188,02556, osservato 189,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,23 minuti

Passaggio 2: 2,6-dicloro-N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide



Una miscela di acido 2,6-dicloropiridin-3-carbossilico (2,00 g, 10,4 mmoli), tionil cloruro (7,45 g, 4,56 mL, 62,5 mmoli), e DMF (0,1 mL) è stata agitata a 45°C per 5 ore. La reazione è stata concentrata a pressione ridotta, sciolta in diclorometano (5,30 mL) e lentamente aggiunta ad una soluzione di 2-metossipiridin-3-solfonammide (1,96 g, 10,4 mmoli) e trietilammina (3,16 g, 4,36 mL, 31,3 mmoli) in diclorometano (5,30 mL) raffreddata in un bagno di ghiaccio. La miscela di reazione è stata agitata durante la notte, poi diluita con diclorometano e lavata con 1 M HCl (20 mL×1), acqua (20 mL), seccata su solfato di sodio, e evaporata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-5% metanolo in diclorometano). Il solido risultante è stato sciolto in diclorometano e lavato con bicarbonato di sodio (pH 5), gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio e evaporati a pressione ridotta per dare 2,6-dicloro-N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (3,50 g, 93%) ESI-MS m/z calc. 360,9691, osservato 362,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,46 minuti.

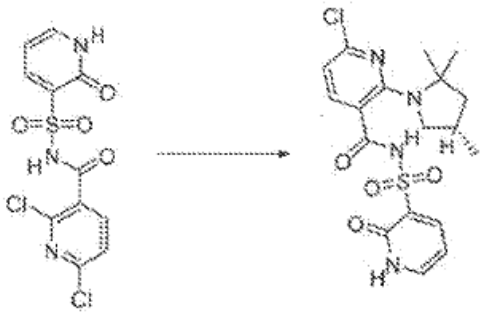
Passaggio 3: 2,6-dicloro-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide



Una miscela di 2,6-dicloro-N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (0,76 g, 2,10 mmoli) e HCl (5,25 mL di 4 M in diossano, 21,0 mmoli) in diossano (5 mL) è stata agitata a 90°C per 90 minuti. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta per dare 2,6-dicloro-N-((2-osso-1,2-diidropiridin-3-il)solfonil)nicotinammide (0,72 g, 99%) come un solido fulvo.

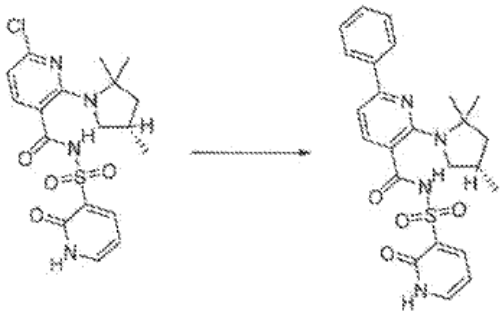
Passaggio 4: 6-cloro-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide



A 2,6-dicloro-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (4,04 g, 10,5 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (2,36 g, 15,8 mmoli), e K_2CO_3 (7,26 g, 52,5 mmoli) è stato aggiunto DMSO (8,86 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C per 24 h. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato e il residuo di carbonato di potassio è stato filtrato. Le fasi organiche sono state lavate con 0,1 M HCl acquoso (150 mL). Il pH dello strato acquoso è stato portato a 5 per aggiunta di HCl acquoso, e poi lavato con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio e concentrati a pressione ridotta per dare 6-cloro-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (4,15 g, 94%).

Passaggio 5: N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2445)



6-cloro-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (30,0 mg, 0,07 mmoli), acido fenilboronico (10,3 mg, 0,08 mmoli), [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-2H-imidazol-2-il]-dicloro-(3-cloro-1-piridil)palladio (4,80 mg, 0,01 mmoli), e 2M K_2CO_3 (177 uL, 0,35 mmoli) sono stati

combinati in DMF (1,0 mL) e riscaldata a 120°C per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante LC/MS utilizzando un gradiente di 10-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per ottenere N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2445). ESI-MS m/z 467,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,13 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,59 (s, 1H), 12,53 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,83 (dt, J=6,6, 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,45 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,82-2,63 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,89 (dd, J=11,8, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,45 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

6-(m-tolil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2424), 6-(2-idrossifenil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2480),

N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1799), N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-(p-tolil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2438),

6-(3-metossifenil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1927), N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-6-[2-(trifluorometossi)fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2514),

6-[3-(idrossimetil)fenil]-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1997),

6-(4-metossifenil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2080),

N-(benzensolfonil)-6-(6-metossi-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2411),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-idrossifenil)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 1885),
N-(benzensolfonil)-6-(2-idrossi-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2133),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(4-idrossifenil)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1750),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(2-idrossifenil)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1836),
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(4-metossifenil)solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1876),
N-(benzensolfonil)-6-fenil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2092),
N-(benzensolfonil)-2-[(3S)-2,2-dideuterio-3,5,5-trimetil-pirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2560),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-etossi-3-metil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1860),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1740),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1H-indol-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2125),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(dimetilammino)pirimidin-5-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2021),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1H-indol-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2478),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-idrossi-3,5-dimetil-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1923),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

il]piridin-3-carbossammide (Composto 2416),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-6-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2103),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-etossi-5-fluoro-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2071),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2363),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1-metilindol-5-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2352),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2668),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2,5-difluoro-4-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2388),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-idrossi-2-naftil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2468),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-idrossi-3-metossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2614),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-metossi-5-metil-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2086),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-piridilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2377),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(2-piridilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1832),

6-(3,5-dimetilfenil)-N-[(6-isopentilossi-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2707) e

2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 307).

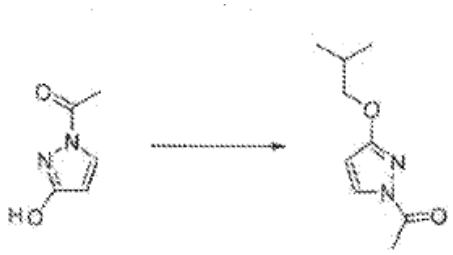
Preparazione 108: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191)

Passaggio 1: 1-(3-idrossipirazol-1-il)etanone



1H-pirazol-5-olo (1,02 g, 12,1 mmoli) e piridina (5,0 mL, 61,8 mmoli) sono stati agitati a 95°C e una soluzione di anidride acetica (1,24 g, 1,14 mL, 12,1 mmoli) in piridina (2,0 mL, 24,7 mmoli) è stata aggiunta a gocce in un periodo di 3 minuti. La miscela di reazione è stata poi agitata a 95°C per altre 1,5 h. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta e il residuo solido è stato triturato con dietiletere (30 mL), filtrato, lavato con dietiletere e seccato sotto alto vuoto per dare 1-(3-idrossipirazol-1-il)etanone (1,34 g, 88%) come un solido giallo. ESI-MS m/z calc. 126,04293, osservato 127,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,3 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,92 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,00 (d, J=3,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

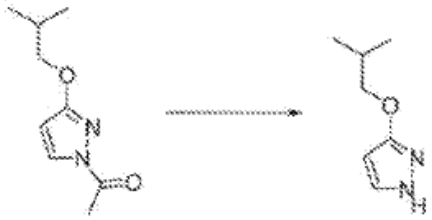
Passaggio 2: 1-(3-isobutossipirazol-1-il)etanone



A 1-(3-idrossipirazol-1-il)etanone (1,25 g, 9,91 mmoli), carbonato di potassio (2,06 g, 14,9 mmoli) e DMF anidra (10 mL) sotto atmosfera di azoto è stato aggiunto 1-bromo-2-metil-propano (1,49 g, 1,19 mL, 10,9 mmoli). La reazione è stata agitata a 80°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 ml) e acqua (25 mL) e due fasi sono state separate. La fase acquosa (pH=9-10) è stata inoltre estratta con EtOAc (20

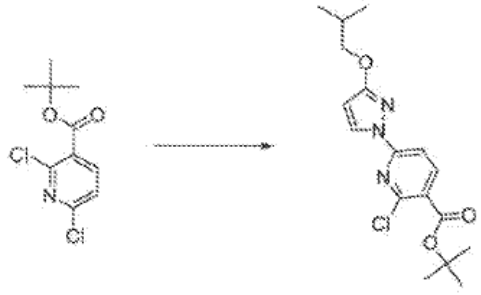
mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e i solventi evaporati. Il risultante olio è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc (0 fino a 30%) in esani per dare 1-(3-isobutossipirazol-1-il)etanone (1,24 g, 69%) come un olio incolore. ESI-MS m/z calc. 182,10553, osservato 183,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,35 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,05 (d, J=3,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J=3,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,08 (dq, J=12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Passaggio 3: 3-isobutossi-1H-pirazolo



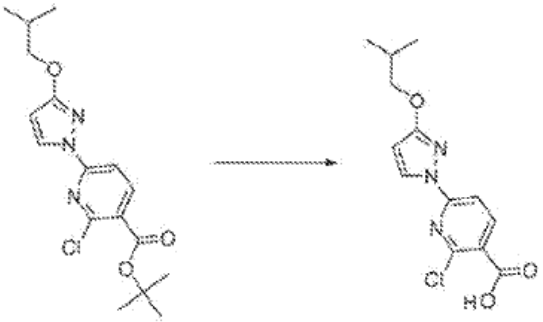
1-(3-isobutossipirazol-1-il)etanone (1,24 g, 6,82 mmoli) è stato trattato con MeOH (20 mL) e NaOH (1,14 mL di 6 M, 6,82 mmoli) (6N acquoso) a temperatura ambiente per 2 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso in EtOAc (25 mL) e salamoia (20 ml) e due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con EtOAc (2×25 mL) e gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e concentrati a pressione ridotta per dare 3-isobutossi-1H-pirazolo (955 mg, 99%) come un olio viscoso leggermente colorato. ESI-MS m/z calc. 140,09496, osservato 141,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,86 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 9,25 (veri s largo, 1H), 7,35 (d, J=2,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J=2,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 6H).

Passaggio 4: terz-butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilato



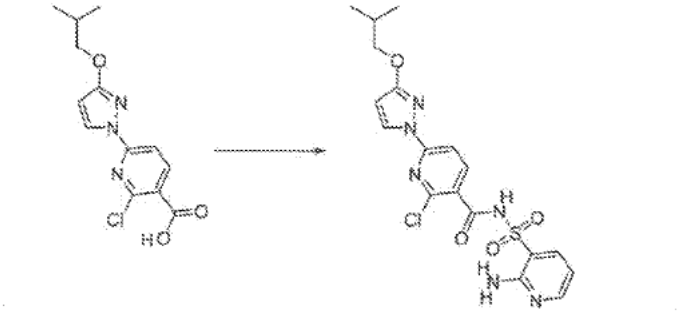
NaH (64 mg, 1,6 mmoli) (sospensione in olio al 60%) è stato aggiunto a 3-isobutossi-1H-pirazolo (224 mg, 1,60 mmoli) in DMF anidra (2 mL). La miscela di reazione è stata agitata fino a quando lo sviluppo di gas cessava. Terz-butil 2,6-dicloropiridin-3-carbossilato (330 mg, 1,33 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata a 100°C sotto azoto per 30 minuti. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 mL) e acqua+salamoia (40 mL) e le due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con EtOAc (2×30 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e il solvente rimosso a pressione ridotta per dare un residuo, che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di AcOEt (0 fino a 20%) in esani per dare terz-butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilato (235 mg, 50%) come un solido biancastro). ESI-MS m/z calc. 351,13498, osservato 352,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,34 minuti, 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,35 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,97 (d, J=2,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,12 (dp, J=13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,03 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Passaggio 5: acido 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilico



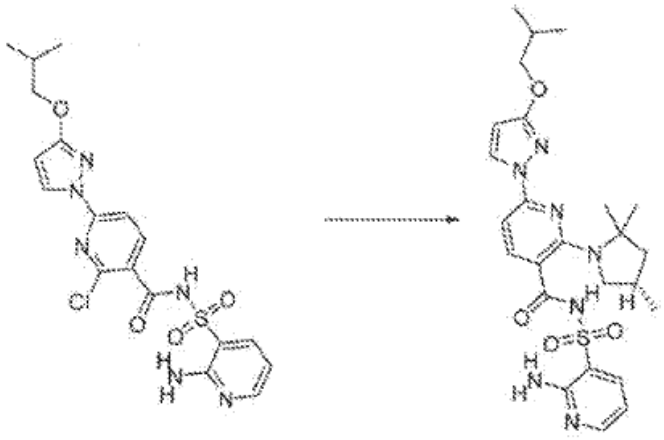
Terz-butil 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilato (203 mg, 0,57 mmoli), DCM (2 mL) e TFA (615 µL, 7,98 mmoli) sono stati agitati a 40-45°C per 3 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta per dare acido 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilico (170 mg, 100%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 295,07236, osservato 296,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,64 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,58 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J=2,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,06 (ept, J=6,6 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Passaggio 6: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide



DMF (1,2 mL) è stato aggiunto ad acido 2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossilico (128 mg, 0,43 mmoli) e CDI (87 mg, 0,54 mmoli) sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a 40°C sotto azoto per 1 ora, 2-amminopiridin-3-solfonammide (91 mg, 0,53 mmoli) è stata sciolta sotto azoto in DMF anidra (1,2 mL) e NaH (21 mg, 0,53 mmoli) (sospensione in olio al 60%) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata sotto azoto fino a quando lo sviluppo di gas cessava e poi agitata a 40°C per 45 minuti. Le due miscele di reazione sono state combinate e agitate a temperatura ambiente per 1,5 ore. Acqua e ghiaccio è stato aggiunto, seguito da acido acetico (400 µL, 7,03 mmoli). Il solido risultante è stato filtrato, lavato con acqua e seccato per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (189 mg, 97%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 450,0877, osservato 451,4 (M+1)+; Tempo di ritenzione: 1,42 minuti.

Passaggio 7: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191)



N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (177 mg, 0,39 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (237 mg, 1,58 mmoli), K_2CO_3 (327 mg, 2,37 mmoli) e DMSO anidro (550 µL) sono stati riscaldati a 150°C per 6 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata poi raffreddata e una miscela agitata di acqua (40 mL) e acido acetico (400 µL, 7,034 mmoli) è stata aggiunta a gocce. Il risultante solido giallo è stato filtrato e lavato con acqua. Il solido è stato sciolto in diclorometano e la fase organica è stata seccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il solido risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di MeOH (0 fino a 10%) in DCM, seguito da purificazione mediante HPLC preparativa in fase inversa usando un gradiente di MeCN in acqua (1 fino a 99% in 15 min) e HCl come modificatore per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2191) (77 mg, 36%) come un solido giallo chiaro. ESI-MS m/z calc. 527,23145, osservato 528,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,55 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s largo, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,20 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,69 (s largo, 2H), 6,12 (d, J=2,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,8 Hz, 6H), 0,74 (d, J=6,2 Hz, 3H).

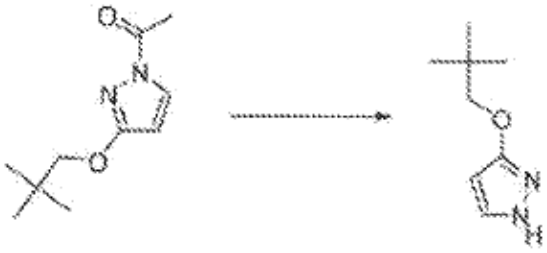
Preparazione 109: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975)

Passaggio 1: 1-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]etanone



Ad una sospensione di 1-(3-idrossipirazol-1-il)etanone (1,21 g, 9,60 mmoli) in THF anidro (20 mL) è stata aggiunta trifenil fosfina (2,78 g, 10,6 mmoli) e 2,2-dimetilpropan-1-olo (846 mg, 9,60 mmoli). La miscela di reazione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio sotto azoto. DIAD (2,1 mL, 10,7 mmoli) è stato aggiunto a gocce tramite una siringa in 3 min. La miscela di reazione è stata poi agitata sotto azoto riscaldando a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (100 mL) e la fase organica combinata è stata lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo (2×50 mL), salamoia (50 mL) e seccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di etil acetato (0 fino a 30%) in esani, per fornire 1-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]etanone (967 mg, 51%) come un solido giallo. ESI-MS m/z calc. 196,12119, osservato 197,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,62 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,05 (d, J=3,0 Hz, 1H), 5,97 (d, J=3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

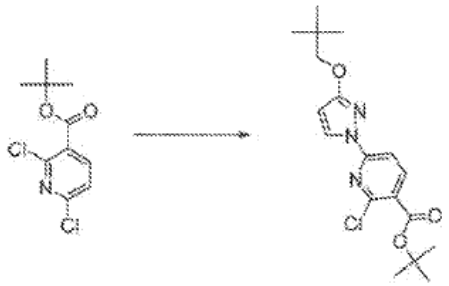
Passaggio 2: 3-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo



1-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]etanone (960 mg, 4,89 mmoli), MeOH (15 mL) e NaOH (815 μL di 6 M, 4,89 mmoli) (6N acquoso) sono stati agitati a temperatura ambiente per 21 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso in EtOAc (25 mL) e salamoia (20 ml) e due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con EtOAc (2×25 mL) e gli estratti organici combinati sono stati

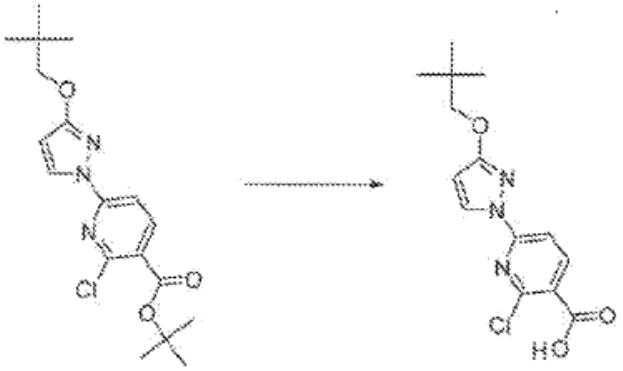
seccati su solfato di sodio e evaporati a pressione ridotta per dare 3-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo (719 mg, 95%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 154,11061, osservato 155,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,13 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,74 (d, J=2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Passaggio 3: Terz-butil 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilato



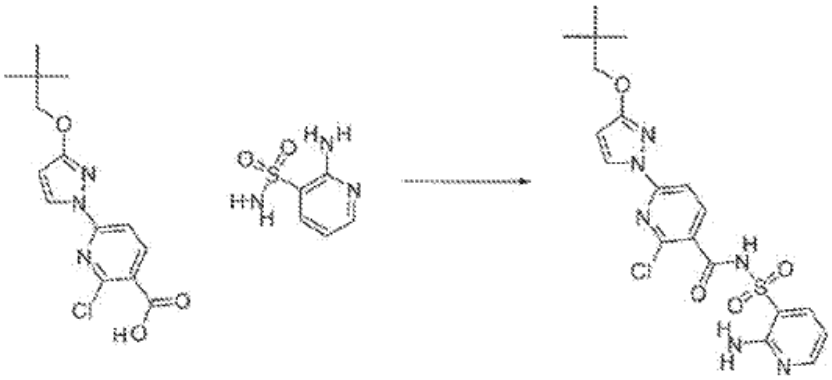
NaH (95 mg, 2,375 mmoli) (sospensione in olio al 60%) (lieve esotermia osservata) è stato aggiunto a 3-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo (363 mg, 2,35 mmoli) in DMF anidra (3 mL) e la miscela di reazione è stata agitata fino a quando lo sviluppo di gas cessava. Terz-butil 2,6-dicloropiridin-3-carbossilato (530 mg, 2,14 mmoli) è stato aggiunto in porzioni e la miscela di reazione è stata agitata a 100°C sotto azoto per 1 ora. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (60 mL) e acqua+salamoia (60 mL) e le due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con EtOAc (2×30 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e il solvente rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di EtOAc (0 fino a 20% in 40 min) in esani per dare terz-butil 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilato (497 mg, 64%) come un solido giallo. ESI-MS m/z calc. 365,1506, osservato 366,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,44 minuti.

Passaggio 4: acido 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilico



Terz-butil 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilato (497 mg, 1,36 mmoli), DCM (5 mL) e TFA (1,5 mL, 19,5 mmoli) sono stati agitati a 40°C per 4 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse per evaporazione a pressione ridotta per dare acido 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilico (413 mg, 98%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 309,088, osservato 310,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,8 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,58 (s, 1H), 8,42 (dd, J=2,8, 0,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,22 (dd, J=2,8, 0,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

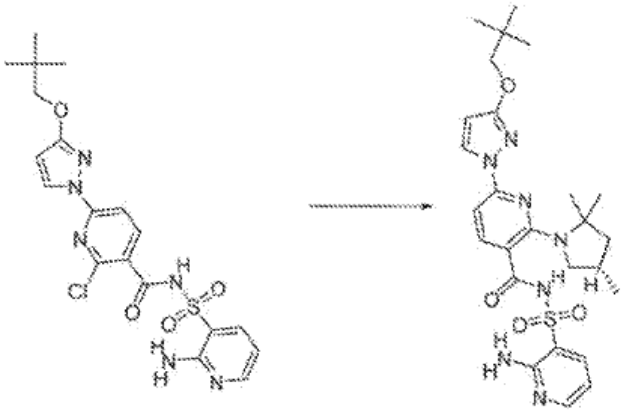
Passaggio 5: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossammide



DMF (1 mL) è stato aggiunto ad acido 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilico (105 mg, 0,34 mmoli) e CDI (69 mg, 0,43 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a 40°C sotto azoto per 1 ora. In una fiala separata da 4 mL, 2-amminopiridin-3-solfonammide (73 mg, 0,42 mmoli) è stata sciolta sotto azoto in DMF anidra (1 mL), NaH (22 mg, 0,55 mmoli) (sospensione in olio al 60%) è stato aggiunto e la miscela di

reazione è stata agitata sotto azoto fino a quando lo sviluppo di gas cessava, poi agitata a 40°C per un'ora. Le due miscele di reazione sono state combinate e agitate a temperatura ambiente per 4 ore. Acqua e ghiaccio è stato aggiunto, seguito da acido acetico (400 μL, 7,034 mmoli). Il solido risultante è stato filtrato, lavato con acqua e seccato per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossammide (150 mg, 95%) come un solido bianco. Il prodotto è stato usato per il seguente passaggio senza alcuna purificazione ulteriore. ESI-MS m/z calc. 464,10336, osservato 465,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,5 minuti.

Passaggio 6: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975)



N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossammide (150 mg, 0,32 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (195 mg, 1,30 mmoli), K_2CO_3 (274 mg, 1,98 mmoli) e DMSO anidro (480 μL) sono stati agitati a 150°C per 7,5 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata versata in una miscela di acqua (25 mL) e acido acetico (400 μL, 7,034 mmoli) e il risultante solido giallo è stato separato per filtrazione. Il solido umido è stato sciolto in DCM, la fase organica è stata seccata su solfato di sodio e i solventi evaporati per dare un vetro grezzo, che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di MeOH (0 fino a 10%) in DCM. Evaporazione del solvente dava un solido biancastro che è stato sciolto in MeOH (3 mL) e purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa usando un gradiente di MeCN in acqua (1 fino a 99% in 15 min) e HCl come

modificatore (3×950 uL iniezioni) per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1975) (75 mg, 42%) come un solido fulvo. ESI-MS m/z calc. 541,24713, osservato 542,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,65 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 8,24 (dd, J=4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s largo, 2H), 6,14 (d, J=2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,45 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,12 (s largo, 1H), 1,85 (dd, J=11,9, 5,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,74 (d, J=6,2 Hz, 3H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutilpirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2036),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2406),

6-(3-isopropossipirazol-1-il)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2360),

N-(benzensolfonil)-6-(4-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1912),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-etossi-4-metil-pirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2248),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2-etossietossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1742),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[4-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2603),

6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2578),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(4-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 1895),
6-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1743),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isopropossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1844),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-[(2S)-2-metilbutossi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2458),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-sec-butossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1970),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(3-idrossi-2-metil-propossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2192),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-isopropossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1709),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1758),
N-ciclopropilsolfonil-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2554),
6-(4-isobutossipirazol-1-il)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1760),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossi-5-metil-pirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2238),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-[2-(2-etossietossi)etossi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2326),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2604) (Isomero 1) (Composto 2481) (Isomero 2) (Composto 2194) (Isomero 3)

(Composto 2615) (Isomero 4),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1887),
6-(3-etossi-4-metil-pirazol-1-il)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1856),
6-(3-isobutossipirazol-1-il)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1896),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1952),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-[3,3,3-trideuterio-2,2-bis(trideuteriometil)propossi]pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2703),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(1-metilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2704),
N-(benzensolfonil)-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1114),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-ciclopropilpirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2701),
N-ciclopropilsolfonil-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-fenilpirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2676),
N-ciclopropilsolfonil-6-(3-fenilpirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2674),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-fenilpirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2702),
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1732),

N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2716),

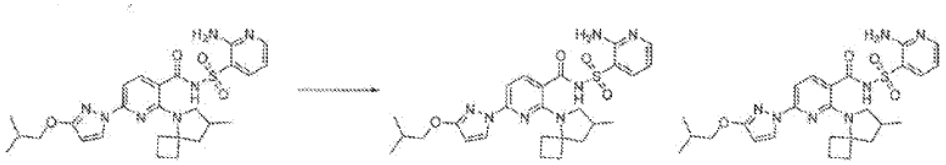
N-ciclopropilsolfonil-6-[3-(2-piridil)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2718),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)-4-metil-pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2699),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(ciclobutilmetossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2694) e

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(ciclopropilmetossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2695).

Preparazione 110: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2604) (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2481) (Isomero 2, stereoisomero R o S)



Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AD-H (250×10 mm), 5 μm usando 30% metanolo in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati, diluiti con etil acetato (3 mL) e lavati con 1N acido cloridrico acquoso. Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e evaporati ad essiccazione per dare i composti puri. SFC Picco 1: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2604) (Composto 2481) ESI-MS m/z calc. 539,23145, osservato 540,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,67 minuti. SFC Picco 2: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3-isobutossipirazol-1-il)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2604) (Isomero

1, stereoisomero R o S) (Composto 2481) (Isomero 2, stereoisomero R o S) ESI-MS m/z calc. 539,23145, osservato 540,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,67 minuti.

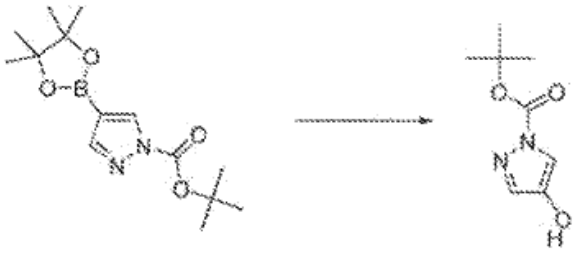
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-2-[6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2358) (Isomero 1, stereoisomero R o S), seguito da SFC cromatografia su colonna usando ChiralPak AS-H (250×10 mm), 5 μm, usando come eluente 38% MeOH (no modificatore) in CO_2.

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[3-[(1-metilpropossi)pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2594) (Isomero 2, stereoisomero R o S) usando ChiralPak IA (250×4,6 mm), 5 μm; Fase mobile: 25% MeOH:EtOH (50:50; 0,1% TFA) in CO2,

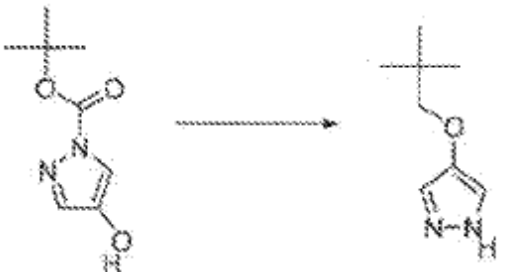
Preparazione 111: 4-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo

Passaggio 1: terz-butil 4-idrossipirazolo-1-carbossilato



A terz-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)pirazolo-1-carbossilato (25 g, 85 mmoli) in THF (170 mL) a 0°C è stato aggiunto idrossido di sodio (85 mL di 2 M, 170 mmoli) seguito da idrogeno perossido (19,27 mL di 30% p/v, 170,0 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 10 min e RT per 45 min. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e diluita con DCM e 2 M HCl è stato aggiunto fino a raggiungere pH 2. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate a pressione ridotta per dare terz-butil 4-idrossipirazolo-1-carbossilato (15 g 100%) come solido giallo. ESI-MS m/z calc 184,19, osservato 185,0 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti) 0,63 min.

Passaggio 2: 4-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo



A terz-butil 4-idrossipirazolo-1-carbossilato (1000 mg, 5,429 mmoli) e Ph3P (2,136 g, 8,144 mmoli) in THF (2,500 mL) è stato aggiunto 2,2-dimetilpropan-1-olo (717,9 mg, 8,144 mmoli) a 0°C. Alla miscela di reazione è stata aggiunta DIAD (1,647 g, 1,578 mL, 8,144 mmoli) in THF (2 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 60°C per 16 h, poi raffreddata e diluita con DCM e lavata con soluzione 6 M di HCl. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate per dare un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando 5-100% EA-esani seguito da 5-40% EA-DCM per dare terz-butil 4-(2,2-dimetilpropossi)pirazolo-1-carbossilato (435,5 mg) ESI-MS m/z calc. 254,16, osservato 255,4 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti)=1,82 min; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,57 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,00 (s, 9H). A terz-butil 4-(2,2-dimetilpropossi)pirazolo-1-carbossilato (435,5 mg, 1,712 mmoli) in DCM (0,2 mL) è stato aggiunto 4M HCl-diossano (2 mL). Dopo 5 h a RT, il solvente è stato rimosso a pressione ridotta e il residuo è stato triturato con dietil etere per dare 4-(2,2-dimetilpropossi)-1H-pirazolo (sale di HCl) (210 mg, 20%) ESI-MS m/z calc 154,11, osservato 155,4 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti) 1,13 min.

Preparazione 112: 3-isobutossi-4-metil-1H-pirazolo

Passaggio 1: 1-(3-idrossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone



4-metil-1H-pirazol-3-olo (1,0 g, 10,2 mmoli) e piridina (4,0 mL, 49,5 mmoli) sono stati riscaldati a 95°C. Una soluzione di anidride acetica (1,0 g, 961,2 µL, 10,2 mmoli) in piridina (1,5 mL, 18,6 mmoli) è stata aggiunta a

gocce in un periodo di 2 minuti. La miscela di reazione è stata poi agitata a 95°C per altre 2 ore. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta e il residuo solido è stato triturato con dietiletere (30 mL), filtrato, lavato con dietiletere e seccato per dare 1-(3-idrossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone (1,2 g, 86%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 140,05858, osservato 141,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione 0,39 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,99 (s, 1H), 7,92 (q, J=1,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,88 (d, J=1,2 Hz, 3H).

Passaggio 2: 1-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone



1-Bromo-2-metil-propano (658 mg, 522 µL, 4,80 mmoli) è stato aggiunto a 1-(3-idrossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone (612 mg, 4,37 mmoli), carbonato di potassio (905 mg, 6,55 mmoli) e DMF anidra (5 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 2,5 ore, poi diluita con EtOAc (50 ml) e acqua (25 mL) e due fasi sono state separate. La fase acquosa (pH=9-10) è stata inoltre estratta con EtOAc (20 mL). Gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio e i solventi evaporati per dare un olio grezzo. L'olio è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di AcOEt (0 fino a 30%) in esani per fornire 1-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone (726 mg, 85%) come un liquido incolore. ESI-MS m/z calc. 196,12119, osservato 197,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,57 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 7,82 (s, 1H), 4,01 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (sep, J=6,7 Hz, 1H), 1,95 (d, J=1,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Passaggio 3: 3-isobutossi-4-metil-1H-pirazolo



1-(3-isobutossi-4-metil-pirazol-1-il)etanone (726 mg, 3,70 mmoli) è stato trattato con MeOH (10 mL) e NaOH (617 µL di 6 M, 3,70 mmoli) (6N acquoso) a temperatura ambiente per 2 ore. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso in EtOAc (25 mL) e salamoia (20 ml) e due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata inoltre estratta con EtOAc (2×25 mL) e gli estratti combinati sono stati seccati su solfato di sodio. Dopo evaporazione del solvente, 3-isobutossi-4-metil-1H-pirazolo (564 mg, 99%) è stato isolato come un olio viscoso leggermente colorato. ESI-MS m/z calc. 154,11061, osservato 155,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,17 minuti; 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 8,83 (s largo, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,95 (d, J=6,7 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (d, J=0,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J=6,7 Hz, 6H).

I seguenti composti possono essere preparati seguendo le procedure descritte nella presente:

3-(2-etossietossi)-1H-pirazolo,

(S)-3-(2-metilbutossi)-1H-pirazolo,

3-(sec-butossi)-1H-pirazolo,

3-((1H-pirazol-5-il)ossi)-2-metilpropan-1-olo,

5-isopropossi-1H-pirazolo,

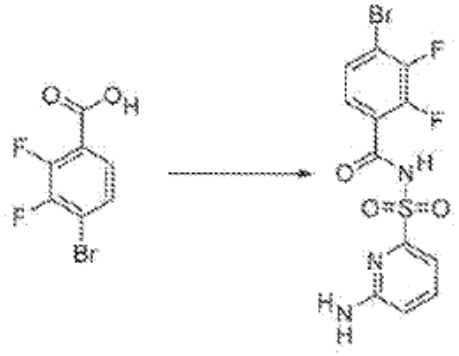
5-isobutossi-3-metil-1H-pirazolo,

3-(2-(2-etossietossi)etossi)-1H-pirazolo e

3-(2-(metil-d3)propossi-2,3,3,3-d4)-1H-pirazolo

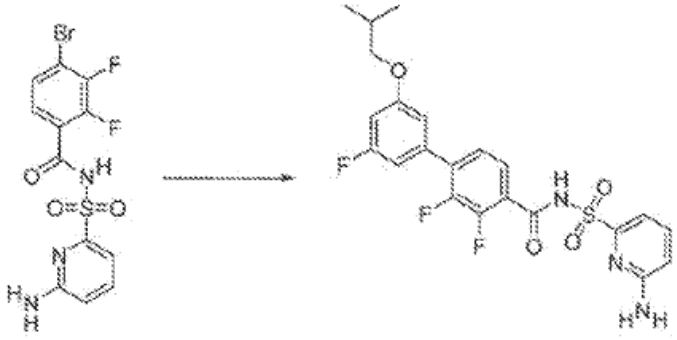
Preparazione 113: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]benzammide (Composto 2634)

Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide



Ad acido 4-bromo-2,3-difluoro-benzoico (2,66 g, 11,2 mmoli) in DMF (2,30 mL) è stato aggiunto a RT di(imidazol-1-il)metanone (2,73 g, 16,8 mmoli) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 1 h. Separatamente a 6-amminopiridin-2-solfonammide (2,43 g, 14,0 mmoli) in DMF (2 mL) è stato aggiunto sodio idruro (561 mg, 14,0 mmoli) a 0°C e agitata per 10 min e RT per 1 h. La miscela di reazione è stata raffreddata nuovamente a 0°C e l'addotto di CDI è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 1,5 h, poi raffreddata a RT e diluita con etil acetato e lavata con soluzione di salamoia. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate a pressione ridotta per dare un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-100% etil acetato-esani per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide (3,80 g, 986%). ESI-MS m/z calc 390,94, osservato 394,2 (M+4)+; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti) 1,13 min.

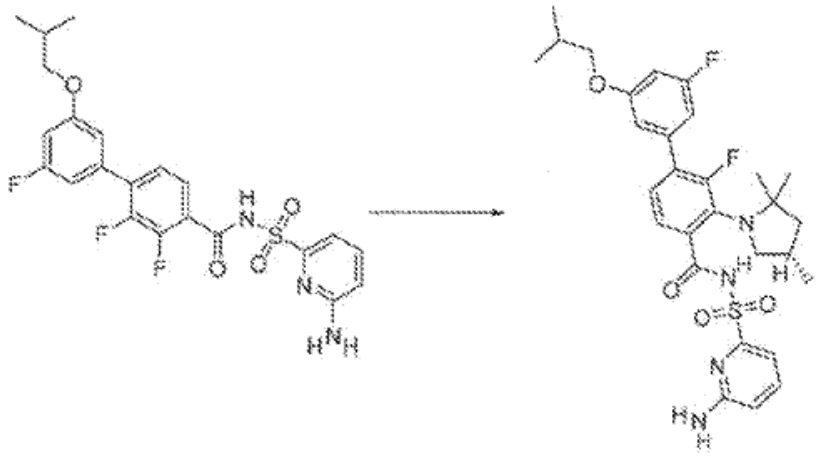
Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide



Ad una miscela di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-bromo-2,3-difluoro-benzammide (1,3 g, 3,3 mmoli) e acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (1,1 g, 5,0 mmoli) e K_2CO_3 (1,4 g, 9,9 mmoli) è stato aggiunto

ciclopentil(difenil)fosfano:dicloropalladio: ferro (243 mg, 0,33 mmoli) e DMF (8,8 mL) e acqua (2,2 mL) e la miscela di reazione è stata agitata sotto azoto a 100°C per 16 h. La miscela di reazione è stata raffreddata, filtrata su panello di Celite e il filtrato è stato diluito con etil acetato e soluzione di salamoia. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate per dare un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando 5-100% etil acetato-DCM come eluente per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide (356 mg, 22%), 1H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 7,64-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,90 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,73 (dt, J=10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,07 (ept, J=6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,7 Hz, 6H); ESI-MS m/z calc 479,11, osservato 480,2 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti) 1,78 min.

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]benzammide (Composto 2634)



A N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,3-difluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)benzammide (356 mg, 0,74 mmoli) e K_2CO_3 (277 mg, 2,00 mmoli) in NMP (650 µl) è stato aggiunto (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (150 mg, 1,00 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a 195°C per 5 h, poi raffreddata e filtrato e diluita con EtOAc e soluzione di salamoia. Le fasi organiche sono state separate, seccate e concentrate a pressione ridotta per dare un residuo che è stato purificato usando cromatografia su colonna di gel di silice usando 0-15% MeOH-DCM per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-fluoro-4-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-

2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]benzammide (Composto 2634) (42 mg, 2%) 1H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 7,69 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (dd, J=7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,62-6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, J=19,3, 9,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,49 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,52 (t, J=0,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,74 (d, J=6,7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc 572,2, osservato 573,3 $(M+1)^+$; LCMS tempo di ritenzione (corsa di 3 minuti) 1,91 min.

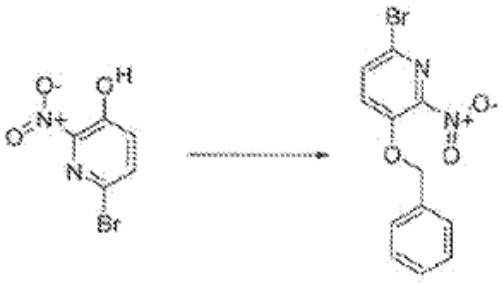
Preparazione 114: N-[(6-ammino-5-idrossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2331)

Passaggio 1: 6-bromo-2-nitro-piridin-3-olo



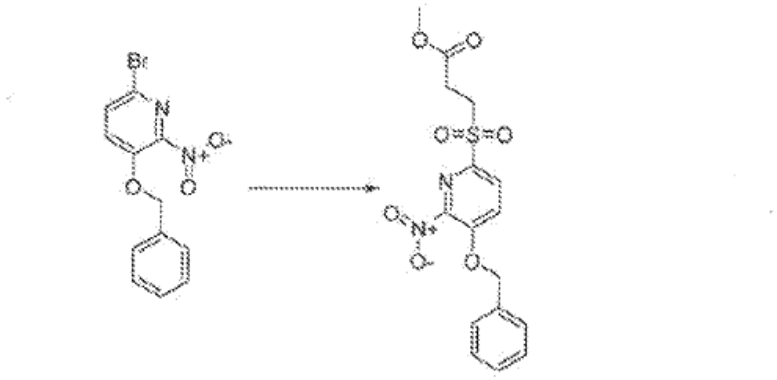
Una soluzione di fenil trimetil ammonio tribromuro (8,45 g, 22,3 mmoli) in THF (68 mL) è stata aggiunta a gocce ad una soluzione agitata di 2-nitropiridin-3-olo (3,00 g, 21,4 mmoli) e trietilammina (4,33 g, 5,97 mL, 42,8 mmoli) in THF (91 mL) a -40° C. L'aggiunta è stata fatta in un periodo di 5 minuti e la miscela di reazione è stata tenuta a -40°C per 1 h, 1N HCl e aq. $Na_2S_2O_3$ sono stati aggiunti e la fase acquosa è stata estratta con diclorometano. La fase organica combinata è stata lavata con salamoia, seccata su $MgSO_4$, filtrata e il filtrato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluita con 30 fino a 100% EtOAc/Esani per dare il composto del titolo come un solido giallo.

Passaggio 2: 3-benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina



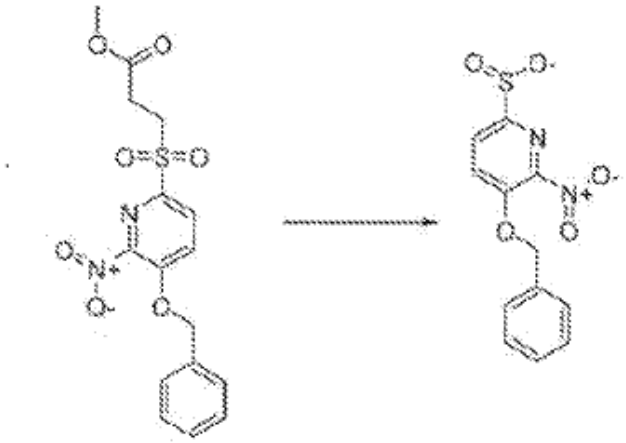
Ad una soluzione di 6-bromo-2-nitro-piridin-3-olo (5,04 g, 23,0 mmoli) in DMF (40 mL) è stato aggiunto carbonato di potassio (6,36 g, 46,0 mmoli) seguito dall'aggiunta di bromometilbenzene (4,13 g, 2,87 mL, 24,2 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C durante la notte, poi ripartita tra EtOAc e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3×), salamoia, seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato sospeso in esano, raccolto per filtrazione e seccato all'aria per fornire 3-benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina (6,22 g, 87%) come un solido giallo.

Passaggio 3: metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato



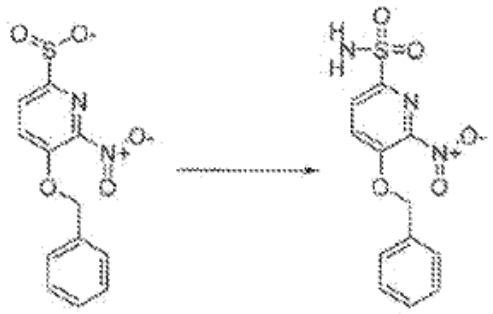
Una miscela di 3-benzilossi-6-bromo-2-nitro-piridina (6,21 g, 20,1 mmoli) e (3-metossi-3-osso-propil)solfinilossisodio (3,50 g, 20,1 mmoli) in DMSO (50 mL) è stata spurgata con azoto per 2 minuti. Iodo-rame (7,66 g, 40,2 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 24 h, poi ripartita tra EtOAc e sat. NH_4Cl. Il risultante precipitato è stato rimosso per filtrazione e lavato con EtOAc. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3×), salamoia, seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (40-60% EtOAc-Es) per fornire metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato (2,50 g, 33%) come un solido marrone.

Passaggio 4: 5-benzilossi-6-nitro-piridin-2-solfinato



THF (1 mL) è stato aggiunto a una sospensione di metil 3-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]propanoato (76 mg, 0,2 mmoli) in MeOH (2 mL). Sodio metossido (400 μL di 0,5 M, 0,2 mmoli) (in MeOH) è stato aggiunto a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti, poi evaporata a pressione ridotta per fornire un solido marrone chiaro. Il materiale grezzo è stato usato direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

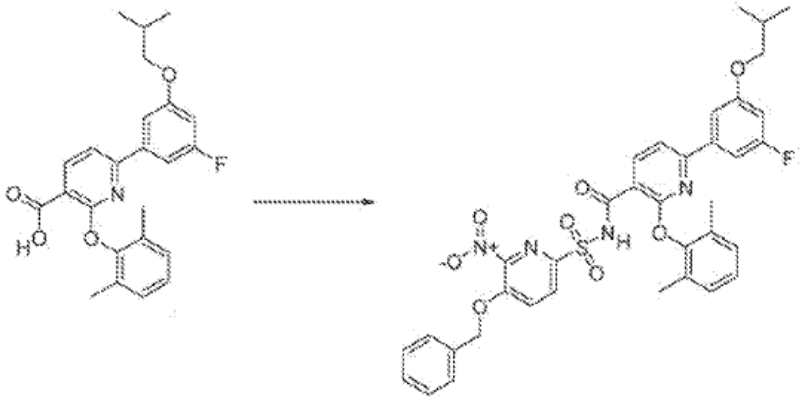
Passaggio 5: 5-benzilossi-6-nitro-piridin-2-solfonammide



Ad una soluzione di ammino idrogeno solfato (3,68 g, 32,5 mmoli) e sodio acetato (5,32 g, 65,0 mmoli) in acqua (40 mL) è stato aggiunto 5-benzilossi-6-nitro-piridin-2-solfinato (sale di sodio) (2,06 g, 6,5 mmoli) in MeOH (25 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte, poi ripartita tra acqua e EtOAc. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati a pressione ridotta per fornire 5-benzilossi-6-nitro-piridin-2-solfonammide (1,10 g, 55%) come materiale grezzo. Il materiale grezzo (solido giallo chiaro) è stato usato

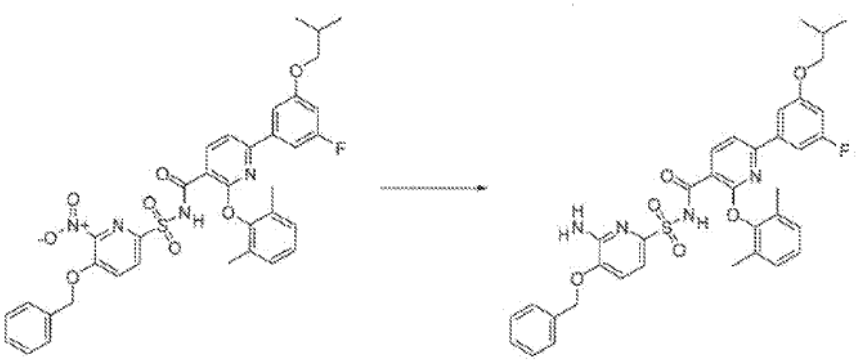
direttamente nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 6: N-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



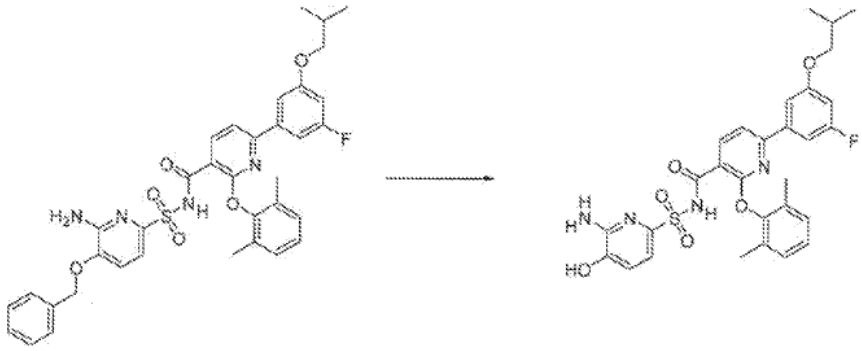
Ad una miscela di 5-benzilossi-6-nitro-piridin-2-solfonammide (155 mg, 0,50 mmoli), acido 2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (248 mg, 0,60 mmoli) e HATU (228 mg, 0,60 mmoli) in DMF (10 mL) è stato aggiunto carbonato di potassio (207 mg, 1,50 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C per 7 h, ripartita tra EtOAc e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (3×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (3×), salamoia, seccati su MgSO4, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (20-40% EtOAc-Es) per fornire N-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (220 mg, 63%) come un solido giallo.

Passaggio 7: N-[(6-ammino-5-benzilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1762)



Ad una soluzione di N-[(5-benzilossi-6-nitro-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (215 mg, 0,31 mmoli) in diossano (4 mL) e etanolo (2 mL) è stato aggiunto Fe (171 mg, 3,07 mmoli) e HCl (511 μL di 6 M, 3,07 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 30 min. Il ferro è stato rimosso e il precipitato è stato raccolto per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato ad essiccazione, sciolto in DMSO, filtrato e purificato mediante HPLC preparativa per fornire N-[(6-ammino-5-benzilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1762) (25 mg, 12%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,45-7,23 (m, 5H), 7,23-7,04 (m, 5H), 6,83 (dt, J=10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,61 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 6H), 1,98 (dt, J=13,4, 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 670,22614, osservato 670,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,6 minuti.

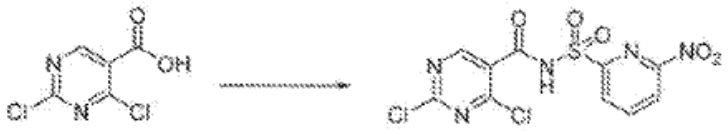
Passaggio 8: N-[(6-ammino-5-idrossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2331)



Ad una sospensione di N-[(6-ammino-5-benzilossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1762) (21 mg, 0,03 mmoli) in MeOH (20 mL) è stato aggiunto EtOAc (1 mL). La soluzione è stata spurgata con azoto per 2 min, Pd (3 mg, 0,003 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata sotto un'atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente durante la notte. Il catalizzatore di Pd è stato rimosso per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato ad essiccazione. Il residuo è stato risciolto in DMSO e purificato mediante HPLC preparativa per fornire N-[(6-ammino-5-idrossi-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2331) (5,0 mg, 24%). ESI-MS m/z calc. 580,1792, osservato 580,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,15 minuti.

Preparazione 115: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirimidina-5-carbossammide (Composto 2121)

Passaggio 1: 2,4-dicloro-N-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)pirimidina-5-carbossammide



Una soluzione di acido 2,4-dicloropirimidina-5-carbossilico (4,56 g, 23,8 mmoli) in tionilcloruro (30 mL) è stata tenuta a riflusso per 1 ora, e evaporata per rimuovere tionilcloruro. Il residuo è stato sciolto in diclorometano (50 mL), e 6-nitropiridin-2-solfonammide (5,14 g, 23,7 mmoli) è stata cautamente aggiunta seguita da trimetilammina (10 mL). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min e concentrata. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluito con 30-100% di etil acetato in esani, per dare il prodotto desiderato (9,1 g, 100%).

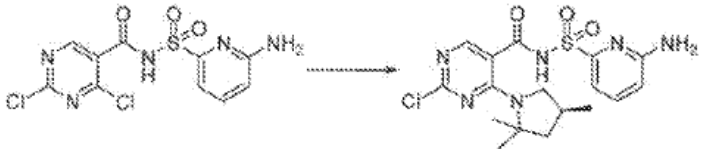
Passaggio 2: N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2,4-dicloropirimidina-5-carbossammide



Una miscela di 2,4-dicloro-N-((6-nitropiridin-2-il)solfonil)pirimidina-5-carbossammide (1,7 g, 4,5 mmoli, 1,0 eq) e ferro (2,6 g, 47 mmoli, 10 eq) in HCl (1,9 mL 23 mmoli, 5,1 eq), etanolo (6 mL), tetraidrofurano (6 mL), e

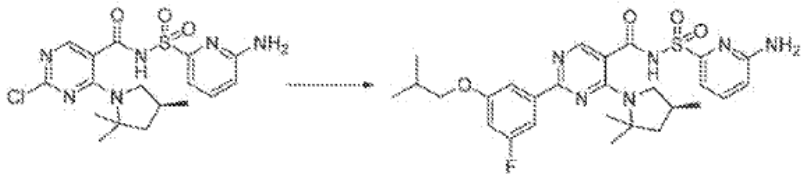
acqua (0,90 mL) è stata riscaldata a 60°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite e lavata con metanolo e etil acetato. Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta per dare il composto desiderato (1,7 g, 100%) LC-MS: $(M+H)^+$=348,0.

Passaggio 3: (S)—N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2-cloro-4-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbossammide



Una miscela di N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2,4-dicloropirimidina-5-carbossammide (0,60 g, 1,7 mmoli, 1,0 eq), (S)-2,2,4-trimetilpirrolidina cloridrato (0,26 g, 1,8 mmoli, 1,0 eq), e carbonato di potassio (0,96 g, 7,0 mmoli, 4,0 eq) in 4,0 mL di dimetilsolfossido è stata riscaldata in una fiala tappata a 125°C per 20 ore. La miscela di reazione è stata purificata cromatografia su gel di silice, e eluendo con un gradiente di 0-80% di metanolo in etil acetato per dare (S)—N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-2-cloro-4-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)pirimidina-5-carbossammide come un solido marrone (0,22 g, 30% di resa), ^{1}H NMR (DMSO-d6, 250 MHz): δ 8,04 (m, 1H), 7,48 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,25 (s, br, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,3 Hz, 3H) ppm, LC-MS: $(M+H)^+$=424,9.

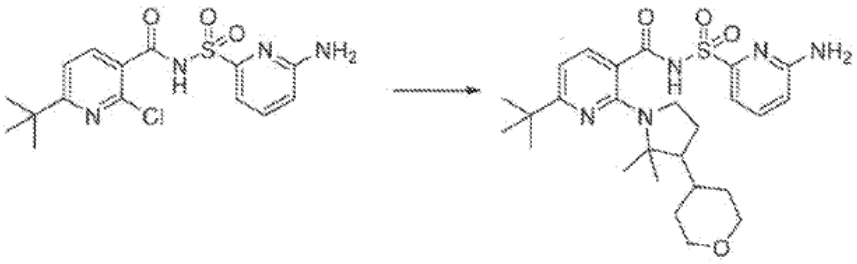
Passaggio 4: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirimidina-5-carbossammide (Composto 2121)



A N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirimidina-5-carbossammide (70 mg, 0,1647 mmoli), ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropalladio: ferro (12,05 mg, 0,01647 mmoli), e diossano (840,0 µL) è stato aggiunto acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (69,84 mg, 0,3294 mmoli), seguito da

carbonato di sodio (247,0 µL di 2 M, 0,4941 mmoli) sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata irradiata a 120°C nel microonde per 1 ora. La miscela di reazione è stata filtrata e poi purificata direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e metodo HPLC-MS 10-99 A1B1 (Acetonitrile-Acqua+5 mmolare HCl, metodo di 30 min) per dare come un solido fulvo, N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirimidina-5-carbossammide (Composto 2121) (14 mg, 15%) ESI-MS m/z calc. 556,2268, osservato 557,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,71 minuti, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 3H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=10,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,69 (t, J=10,9 Hz, 1H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,95 (dd, J=11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,63 (d, J=23,9 Hz, 6H), 1,50 (t, J=12,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3H).

Preparazione 116: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) (miscela racemica)



In una fiala per microonde da 5 mL è stata combinata la N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-cloro-piridin-3-carbossammide (85 mg, 0,2305 mmoli) e fluoruro di cesio (175,0 mg, 42,53 µL, 1,152 mmoli) in DMSO (510,0 µL) seguito da K_2CO_3 (318,6 mg, 2,305 mmoli) e 2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidina (169,0 mg, 0,9220 mmoli). La fiala è stata tappata e riscaldata a 150°C in un bagno di olio per 16 ore. Altro fluoruro di cesio (175,0 mg, 42,53 µL, 1,152 mmoli), K_2CO_3 (318,6 mg, 2,305 mmoli) e 2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidina (169,0 mg, 0,9220 mmoli) è stato aggiunto e riscaldato a 165°C per 16 ore aggiuntive. La miscela di reazione è stata filtrata e poi purificato direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e metodo HPLC-MS 10-99% acetonitrile-acqua+5

mmolare HCl per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) (80 mg, 66%) come un solido giallo chiaro. ESI-MS m/z calc. 515,25665, osservato 516,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,31 minuti, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 7,70-7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J=7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,78-6,59 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,84 (d, J=3,5 Hz, 2H), 3,30 (d, J=10,7 Hz, 2H), 2,84 (t, J=10,0 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,65 (dd, J=30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J=8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,6 Hz, 10H). Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AS-H (250×10 mm), 5 μm usando 12% MeOH in CO2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati ad essiccazione per dare i composti puri.

I seguenti composti possono essere preparati nella maniera descritta nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2022) (Isomero 2, stereoisomero R o S),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-[3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2242),

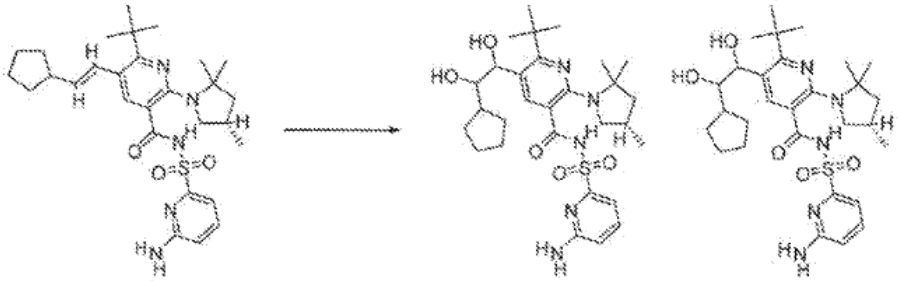
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3-benzil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-terz-butil-piridin-3-carbossammide (Composto 1852),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2022) (Isomero 2, stereoisomero R o S),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2266) (Isomero 2, stereoisomero R o S),

6-terz-butil-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1765)

Preparazione 117: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-ciclopentil-1,2-diidrossietil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-ciclopentil-1,2-diidrossietil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Isomero 2, stereoisomero R o S)



Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-ciclopentilvinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1633) (8 mg, 0,01 mmoli) in acetone (1,0 mL) e acqua (0,5 mL), sono stati aggiunti 4-metilmorfolina N-ossido (16 mg, 0,14 mmoli) e osmio tetrossido (15 L di 2,5% p/v, 0,001 mmoli), in quell'ordine, e la miscela di reazione è stata agitata sotto aria a temperatura ambiente. Dopo 2 h, la miscela di reazione virava ad una soluzione limpida, ed è stata concentrata ad una pasta gialla chiara. La pasta è stata sciolta in DMSO (1 mL) e purificata mediante metodo HPLC-MS in fase inversa per fornire i due dioli diastereomeri come solidi bianchi. Isomero 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-ciclopentil-1,2-diidrossi-etil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (2 mg, 23%) ESI-MS m/z calc. 573,29846, osservato 574,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,51 minuti; Isomero 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-ciclopentil-1,2-diidrossi-etil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (4 mg, 47%) ESI-MS m/z calc. 573,29846, osservato 574,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,55 minuti

I seguenti composti possono essere preparati nella maniera descritta nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-ciclopentil-1,2-diidrossietil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2661) (Isomero 1),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(1,2-diidrossi-3,3-dimetilbutil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

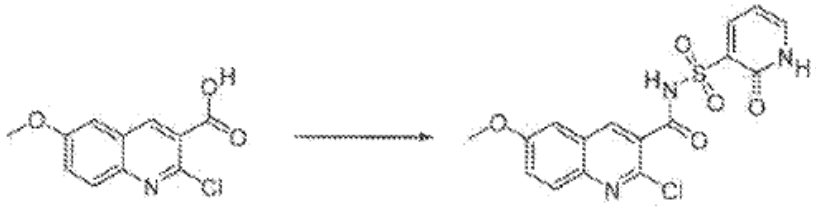
il]piridin-3-carbossammide (Composto 2069) (Isomero 2),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-cicloesil-1,2-diidrossietil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (isomero 1),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-(2-cicloesil-1,2-diidrossietil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (isomero 2),

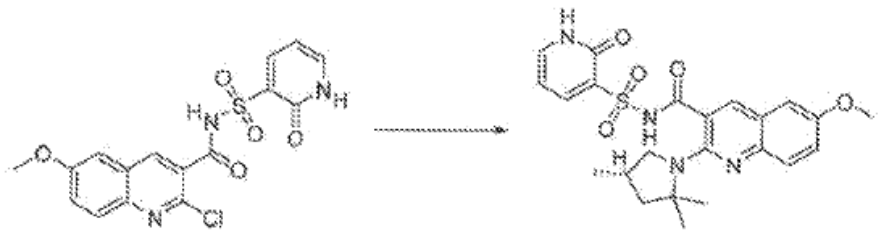
Preparazione 118: 6-metossi-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2419)

Passaggio 1: 2-cloro-6-metossi-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]chinolina-3-carbossammide



Acido 2-clorochinolina-3-carbossilico (62 mg, 0,3 mmoli) e CDI (73 mg, 0,5 mmoli) sono stati combinati in DMF (2 mL) e agitata a 40°C per 2 ore. In una fiala separata, NaH (15 mg, 0,4 mmoli) è stato aggiunto a 2-metossipiridin-3-solfonammide (71 mg, 0,4 mmoli) in DMF (1 mL). Le soluzioni sono state combinate e agitate durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata ripresa in EtOAc e lavata con HCl (1 N, 1×5 mL). Lo strato acquoso è stato nuovamente lavato con EtOAc (2×10 mL), gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (1×10 mL) e seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il solido è stato sciolto in 1,4-diossano (2 mL) con 4M HCl (750 uL, 4,0 mmoli) e riscaldata a 90°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, il solvente è stato rimosso a pressione ridotta per ottenere un solido, che è stato triturato con etil acetato per dare il composto desiderato (89 mg, 79%). ESI-MS m/z 394,2 $(M+1)^+$, tempo di ritenzione 0,39 minuti.

Passaggio 2: 6-metossi-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2419) (Composto 2405)



2-Cloro-N-metilsolfonil-chinolina-3-carbossammide (40 mg, 0,1 mmoli), carbonato di potassio (69 mg, 0,5 mmoli), e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (30 mg, 0,2 mmoli) è stato sospeso in DMSO (1 mL). La reazione è stata riscaldata a 120°C per 2 giorni, poi raffreddata, diluita con DMSO-metanolo, filtrata, e poi purificata tramite metodo di HPLC in fase inversa-MS usando un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM TFA), fase mobile B=acetonitrile) per dare il composto desiderato (8 mg, 17%). ESI-MS m/z 471,3 $(M+1)^+$, tempo di ritenzione 1,19 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

6-metil-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2471),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-7-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2519),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2196),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2548),

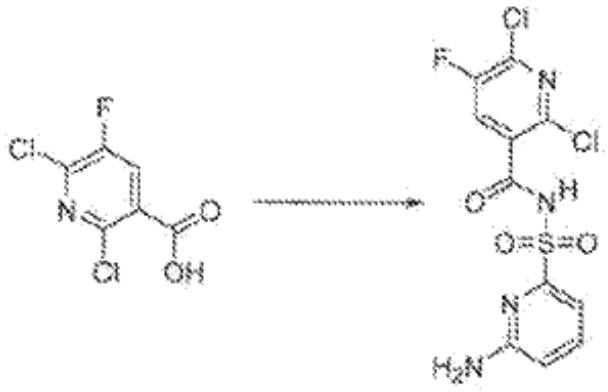
N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2405),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 2265) e

N-[(2-metossi-3-piridil)solfonil]-7-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]chinolina-3-carbossammide (Composto 1859)

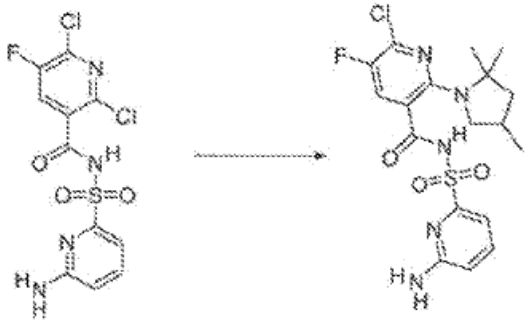
Preparazione 119: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-isopropossi-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2230)

Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbossammide



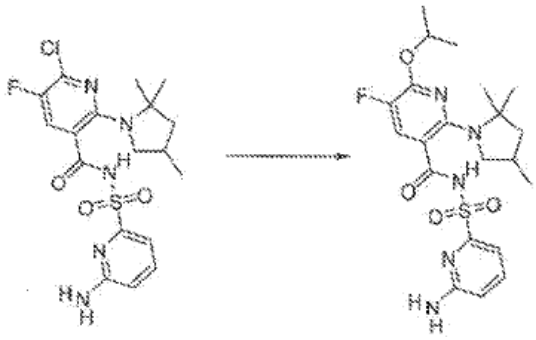
Acido 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbossilico (5,0 g, 23,8 mmoli), CDI (6,8 g, 41,9 mmoli) e DMF (30 mL) sono stati agitati a 60°C per 50 min. In un pallone separato, 6-amminopiridin-2-solfonammide (5,2 g, 29,8 mmoli), NaH (1,2 g, 29,8 mmoli), e DMF (25 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 60°C per 1 ora, i contenuti contenenti 6-amminopiridin-2-solfonammide sono stati aggiunti a gocce all'acido attivato a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi posta in un bagno di ghiaccio, diluita con acqua (300 mL), e il pH regolato a 2. Il risultante impasto è stato vigorosamente agitato per 30 min. Il precipitato è stato filtrato, lavato con acqua (50 ML×3) e esani (50 mL×3), e seccato sotto vuoto per fornire N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbossammide (6,9 g, 79%).

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-5-fluoro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbossammide (1,0 g, 2,7 mmoli) in DMSO (8 mL) è stata aggiunta 2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (820 mg, 5,5 mmoli) e K2CO3 (2,3 g, 16,4 mmoli). La reazione è stata agitata a 150°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata tramite HPLC preparativa (1-99% ACN, 15 min, HCl modificatore) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-5-fluoro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (200 mg, 30%).

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-isopropossi-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2230)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-5-fluoro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (50 mg, 0,10 mmoli), isopropanolo (31 mg, 40 µL, 0,52 mmoli), NaH (10 mg, 0,24 mmoli), e DMSO (1 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 150°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata poi filtrata e purificata tramite HPLC preparativa (1-99% ACN, 15 min, HCL modificatore) per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-isopropossi-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2230) (sale di HCl) (13 mg, 23%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,17 (dd,

J=7,3, 0,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,26 (p, J=6,1 Hz, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,33 (p, J=1,8 Hz, OH), 2,20 (s, 1H), 1,84 (dd, J=11,8, 5,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43-1,30 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 465,1846, osservato 466,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,38 minuti.

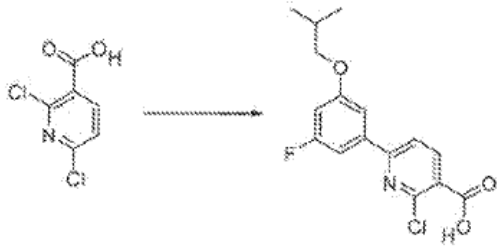
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1-ciclopropiletossi)-5-fluoro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2373) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilpropossi)-5-fluoro-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1810)

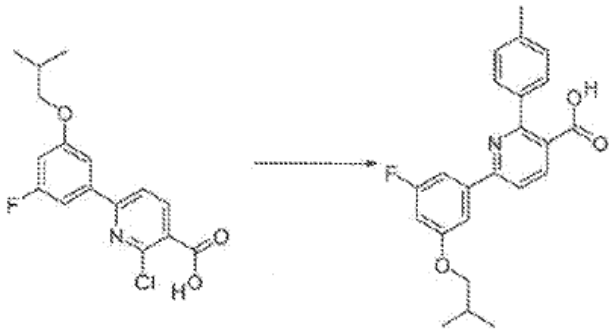
Preparazione 120: N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 2276)

Passaggio 1: acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico



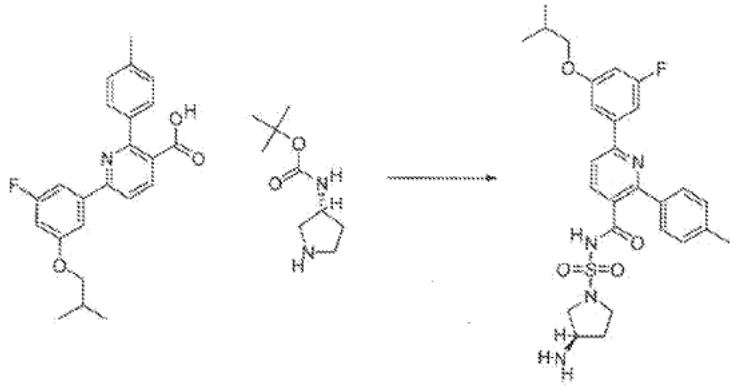
Acido 2,6-dicloropiridin-3-carbossilico (1,000 g, 4,861 mmoli) in IPA (30 mL), K_2CO_3 (6,075 mL di 2 M, 12,15 mmoli) e dicloropalladio;trifenilfosfano (341,2 mg, 0,4861 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C sotto un'atmosfera di azoto e acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (1,082 g, 5,104 mmoli) in IPA (30 mL) è stato aggiunto lentamente in 1 ora. La miscela di reazione è stata riscaldata per altre 4 h. La miscela di reazione è stata raffreddata, 6 M HCl (2 mL) è stato aggiunto e poi pH regolato a 2-3 con altro 6 M HCl. La fase organica è stata raccolta, seccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna in fase inversa usando 10-80% ACN in Acqua (con TFA modificatore) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 324,0 (M+1)*; Tempo di ritenzione: 1,0 minuti.

Passaggio 2: acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossilico



Una miscela di acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (324 mg, 1,00 mmoli), acido p-tolilboronico (272 mg, 2,00 mmoli), K2CO3 (415 mg, 3,00 mmoli), e tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (116 mg, 0,10 mmoli) in DMF (10 mL) è stata degassata sotto una corrente di azoto e agitata a 120°C per 16 ore. Un'altra aliquota di tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (116 mg, 0,10 mmoli) è stata aggiunta, e la miscela di reazione è stata agitata a 150°C per 17 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua, regolata a pH 5 con 1 M HCl, e estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando 0-5% metanolo in diclorometano come eluente per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(p-tolil)piridin-3-carbossilico (314 mg, 83%).

Passaggio 3: N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-p-tolil)piridin-3-carbossammide (Composto 2276)



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossifenil)-2-(p-tolil)nicotinico (38 mg, 0,1 mmoli) e N-(ossometilene)solfamoil cloruro (17 mg, 10 µL, 0,1 mmoli) in diclorometano (1 mL) è stata agitata per un'ora,

poi terz-butil N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbammato (28 mg, 0,2 mmoli) e trietilammina (15 mg, 21 µL, 0,2 mmoli) sono stati aggiunti. Dopo 17 ore, HCl (200 µL di 4 M, 0,8 mmoli) (in diossano) è stato aggiunto, e la miscela di reazione è stata agitata per due ore. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN, Portata=50 mL/min, e temperatura di colonna=25°C) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 527,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,62 minuti.

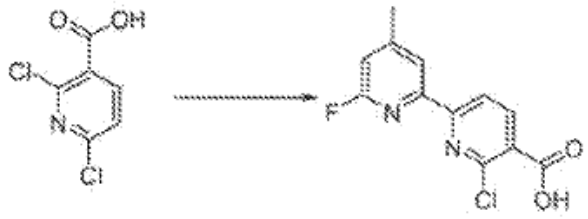
Preparazione 121: N-[(2-acetammido-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1976)



N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (80 mg, 0,1525 mmoli) in piridina (800 µL, 9,891 mmoli) è stata trattata con anidride acetica (400 µL, 4,239 mmoli) e agitata a temperatura ambiente durante la notte. Il prodotto è stato isolato mediante HPCL preparativa per dare N-[(2-acetammido-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1976) (sale di HCl) (20 mg, 21%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,31 (p, J=6,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (dt, J=16,2, 7,6 Hz, 1H), 1,88 (dd, J=12,1, 5,8 Hz, 1H), 1,55 (d, J=4,4 Hz, 6H), 1,42 (t, J=12,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,74 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 566,23114, osservato 567,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,19 minuti.

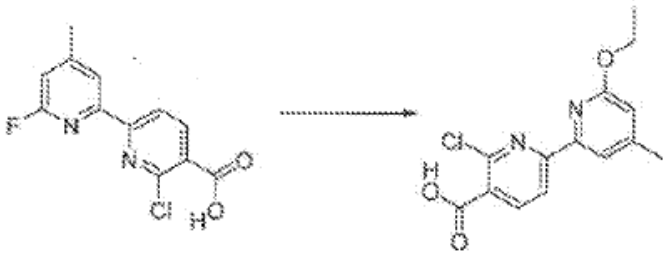
Preparazione 122: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2256)

Passaggio 1: acido 2-cloro-6-(6-fluoro-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossilico



Acido 2,6-Dicloronicotinico (661 mg, 3,44 mmoli), acido (6-fluoro-4-metil-2-piridil)boronico (560 mg, 3,62 mmoli), K_2CO_3 (4,13 mL di 2 M, 8,26 mmoli) in IPA (20 mL) è stato aggiunto Pd(PPh3)2Cl2 (48,3 mg, 0,07 mmoli). La miscela di reazione è stata posta sotto un'atmosfera di azoto e riscaldata a 80°C per 10 h. La miscela di reazione è stata filtrata, il solvente è stato evaporato a pressione ridotta e il miscuglio grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna in fase inversa usando 10-80% acetonitrile in acqua (TFA modificatore) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 267,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,82 minuti.

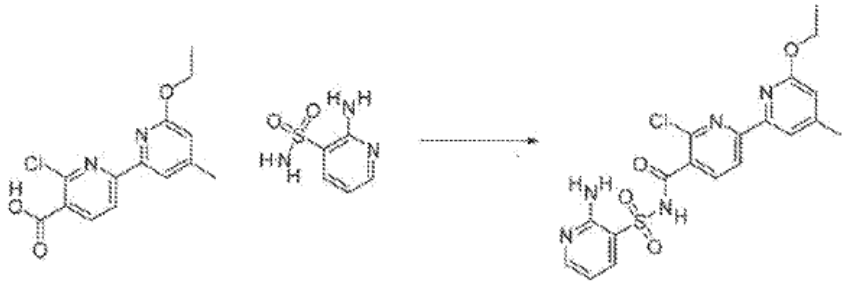
Passaggio 2: acido 2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossilico



Acido 2-cloro-6-(6-fluoro-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossilico (4,2 g, 15 mmoli) è stato sciolto in una soluzione di sodio etossido (25 mL di 21% p/v, 79 mmoli) in etanolo. La miscela di reazione è stata riscaldata a 75°C e agitata per 3 ore. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (75 mL) e lavata con acqua (1×75 mL) con un poco di salamoia (20 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (1×75 mL). Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta per dare un solido arancione. Il solido è stato risciolto in EtOAc (75 mL) e soluzione acquosa di NaOH (1 M, 75 mL). Lo strato acquoso è stato isolato e acidificato a pH 2, estratto con EtOAc (2×75 mL). Gli strati organici finali sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il solido ottenuto è stato purificato mediante

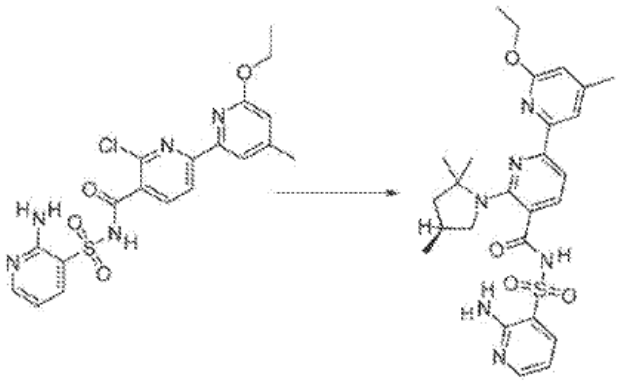
cromatografia su colonna di gel di silice, usando 0-10% MeOH/DCM come eluente per dare acido 2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossilico (1,17 g, 25%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 292,06146, osservato 293,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,72 minuti.

Passaggio 3: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossammide



Acido 2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossilico (200 mg, 0,68 mg) è stato sciolto in DMF (2,5 mL), CDI (123 mg, 0,75 mmoli) è stato aggiunto, e la miscela di reazione è stata lasciata agitare a 60°C per 1 ora. In un pallone separato, solfonammide è stata sciolta in DMF (600 µL), e NaH (34 mg, 0,85 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a temperatura ambiente. La miscela di acido carbossilico attivato è stata poi aggiunta alla solfonammide deprotonata. La miscela di reazione finale è stata agitata a 60°C durante la notte. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 mL) e lavata con acqua (1×50 mL) e salamoia (2×75 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare il composto desiderato (297 mg, 97%). ESI-MS m/z 448,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,53 minuti.

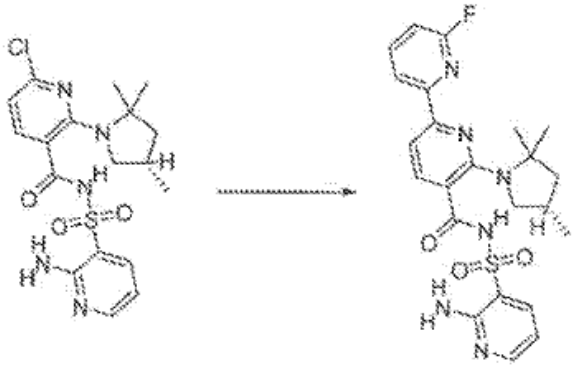
Passaggio 4: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2256)



2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-N-metilsolfonil-piridin-3-carbossammide (60 mg, 0,13 mmoli) e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (base libera, 45 mg, 0,4 mmoli) sono stati combinati in DMSO (100 μL). Carbonato di potassio (55 mg, 0,4 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata durante la notte a 140°C, poi 165°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa usando una colonna Luna C18 (2) (50×21,2 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 10-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=acqua (de-ionizzata, nessun modificatore acido), fase mobile B=acetonitrile) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 525,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,57 minuti.

Preparazione 123: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1845)

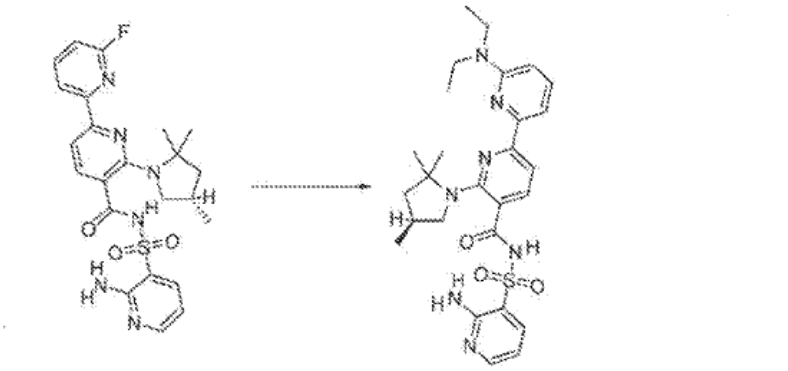
Passaggio 1: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Una miscela di N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (0,12 g, 0,28 mmoli), acido (6-fluoro-2-piridil)boronico (0,06 g, 0,42 mmoli), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II), complesso con diclorometano (0,02 g, 0,02 mmoli), e Na_2CO_3 (0,09 g, 0,85 mmoli) in DMF (2,2 mL) e acqua (566 μL) è stata degassata sotto una corrente di azoto e agitata a 100°C per 20 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua e estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando 0-5% metanolo in diclorometano come eluente per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (0,11 g, 80%) come solido giallo.

Passaggio 2: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1845)



Una soluzione di N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (30 mg, 0,06 mmoli) e dietilammina (1 mL, 9,67 mmoli) è stata agitata in un recipiente sigillato a 120°C per 17 ore, poi 150°C per 22 ore. La dietilammina è stata rimossa sotto vuoto, e il residuo è stato purificato usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 25-75% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 483,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,88 minuti

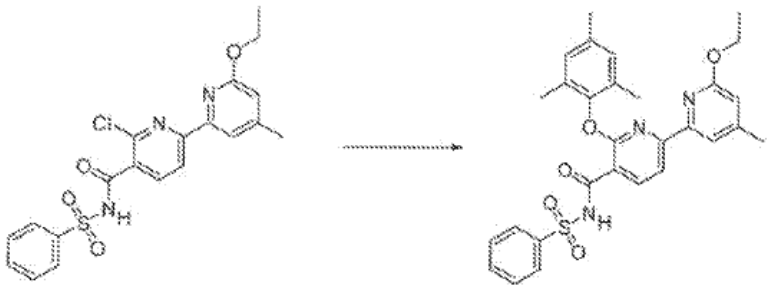
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[6-(2,2-dimetilpropilammino)-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2500),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-5-metil-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 1907),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isobutilammino)-5-metil-2-piridil]-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2362),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(dietilammino)-4-metil-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2002),
6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2487),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(2-etossietossi)etossi]-4-metil-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1696),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-isopropossietossi)-4-metil-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1703),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-etossietossi)-4-metil-2-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1700),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[isopropil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2687),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(isopropilammino)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2688)
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[etil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2689),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-etossietil(metil)ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2685),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-[2-(2-etossietossi)etil-metil-ammino]-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-

trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2684) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[6-(2-etossietilammino)-5-metil-3-piridil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2686).

Preparazione 124: N-(benzensolfonil)-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 2455)



N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)piridin-3-carbossammide (50 mg, 0,1 mmoli) e 2,4,6-trimetil-fenolo (45 mg, 0,3 mmoli) sono stati sciolti in DMSO (175 μL) e diossano (175 μL). Sodio idruro (13 mg, 0,3 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata riscaldata sotto irraggiamento con microonde a 150°C per 20 minuti. La miscela di reazione è stata purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa usando una colonna Luna C18 (2) (50×21,2 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 10-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=acqua (de-ionizzata, nessun modificatore acido), fase mobile B=acetonitrile) per dare N-(benzensolfonil)-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 2455). ESI-MS m/z 532,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,52 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 2511),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1795),

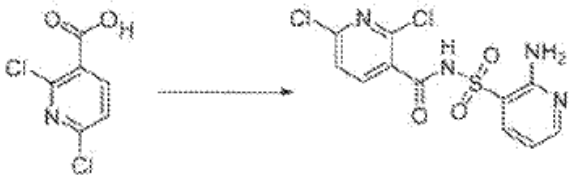
6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-N-(1H-pirazol-3-ilsolfonil)-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide

(Composto 2301) e

6-(6-etossi-4-metil-2-piridil)-N-[(2-osso-1H-piridin-3-il)solfonil]-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1768).

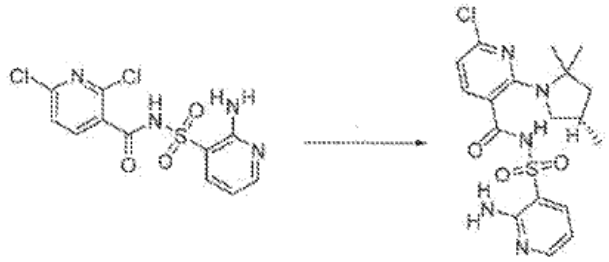
Preparazione 125: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1697)

Passaggio 1: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-piridin-3-carbossammide



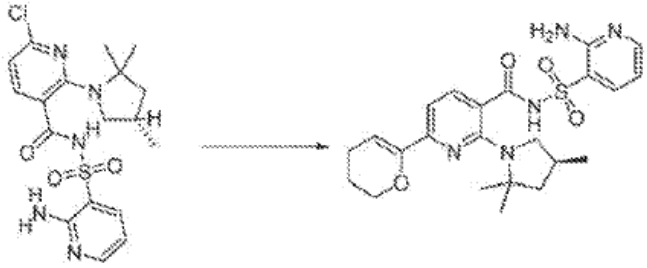
Acido 2,6-dicloropiridin-3-carbossilico (1,5 g, 7,8 mmoli) e CDI (1,9 g, 11,7 mmoli) in DMF (17 mL) è stato agitato a 60° C. In una fiala separata, 2-amminopiridin-3-solfonammide (1,7 g, 9,8 mmoli) e NaH (0,4 g, 9,8 mmoli) in DMF (8 mL) è stata agitata a temperatura ambiente. Le due miscele di reazione sono state combinate e agitate durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata ripresa in EtOAc e lavata con HCl (1 N, 1×25 mL) e lo strato acquoso è stato lavato con EtOAc (4×20 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (1×15 mL) e seccati su solfato di sodio, filtrati, e concentrati a pressione ridotta. Il solido risultante che precipitava è stato lavato con etil acetato e il liquido madre è stato concentrato, il residuo è stato lavato con etil acetato e esani per ottenere N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-piridin-3-carbossammide (2,5 g, 94%) come un solido bianco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,12 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=7,7, 5,4 Hz, 1H).

Passaggio 2: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



DMSO (17 mL) è stato aggiunto a N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-piridin-3-carbossammide (2,1 g, 6,0 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (1,1 g, 7,3 mmoli), e carbonato di potassio (3,3 g, 24 mmoli). La miscela di reazione è stata sigillata e agitata a 120°C per 2 giorni. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare e poi diluita con etil acetato (40 mL) e acqua (60 mL). Allo strato acquoso, aq HCl è stato aggiunto a pH 7 e poi lavato con etil acetato (5×50 mL). Gli strati organici combinati sono stati concentrati a metà volume poi lavati con salamoia e seccati su solfato di sodio, filtrati e evaporati a pressione ridotta per dare N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (2,5 g, 100%) come una polvere gialla. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (dd, J=4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,82 (dd, J=12,1, 5,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J=3,3 Hz, 6H), 1,36 (t, J=12,2 Hz, 1H), 0,74 (d, J=6,3 Hz, 3H).

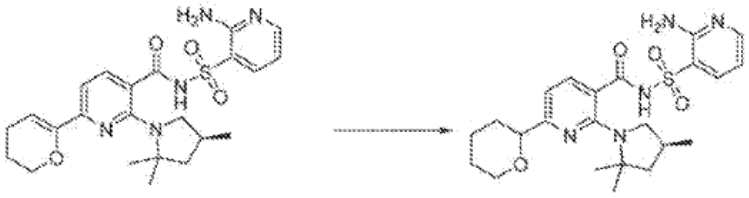
Passaggio 3: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2H-piran-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1699)



N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (32 mg, 0,08 mmoli), 2-(3,4-diidro-2H-piran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (19 mg, 0,09 mmoli), e 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-diidroimidazolo; 3-cloropiridina; dicloropalladio (3 mg, 0,005 mmoli, 5 molo %) è

stato sciolto in EtOH (600 μL) e la soluzione di carbonato di potassio (150 μL, 2M) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C per 16 ore sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata raffreddata, filtrata e purificata tramite LC/MS utilizzando un gradiente di 25-75% acetonitrile in 5 mM aq HCl. Carbonato di sodio è stato aggiunto a frazioni raccolte (pH 7-8) e i solventi sono stati rimossi ad essiccazione per ottenere il composto desiderato. ESI-MS m/z 472,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,18 minuti

Passaggio 4: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351)



A N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(3,4-diidro-2H-piran-6-il)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1699) (37 mg, 0,08 mmoli) in EtOH (3 mL), palladio su carbone (8 mg, 0,008 mmoli, 10% p/p) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata sotto un'atmosfera di idrogeno 16 ore a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata e evaporata ad essiccazione, sciolta in DMSO-metanolo e purificata tramite metodo di HPLC in fase inversa-MS usando un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti, Fase mobile A=H2O (5 mM TFA) Fase mobile B=acetonitrile per ottenere N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351). ESI-MS m/z 474,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,15 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(1,2-dimetilpropil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1911)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(5,5-dimetil-2-osso-cicloesil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1793)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-norbornan-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

(Composto 2097)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-4-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1850)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-ciclopropiletil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2553)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-idrossi-5,5-dimetil-cicloesil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2047)

N-(benzensolfonil)-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1868)

N-(benzensolfonil)-6-isobutil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2246)

N-(benzensolfonil)-6-tetraidrofuran-3-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2277)

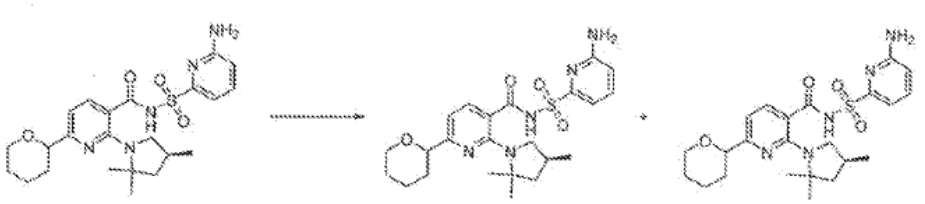
N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-3-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2311)

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2709)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2077) (Isomero 1, stereoisomero cis o trans)

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[4-(trifluorometil)cicloesil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2432) (Isomero 2, stereoisomero cis o trans).

Preparazione 126: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351) (Isomero 1, stereoisomero RS o SS) e N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351) (Isomero 2, stereoisomero RS o SS)



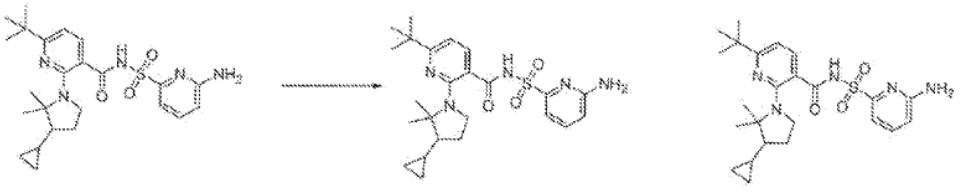
Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna Phenomenex LUX-4 (250×10 mm), 5 µm usando 48% EtOH/IPA (50/50) in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati ad essiccazione per dare i composti puri. SFC Picco 1: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351) ESI-MS m/z 474,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,15 minuti, SFC Picco 2: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-tetraidropiran-2-il-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2351) ESI-MS m/z 474,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,15 minuti,

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-tetraidropiran-2-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2672) (Isomero 1, stereoisomero RS o SS) e

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-tetraidropiran-2-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2675) (Isomero 2, stereoisomero RS o SS).

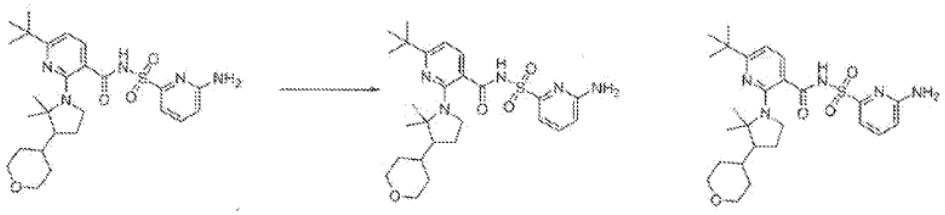
Preparazione 127: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Composto 2022) (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Composto 2022) (Isomero 2, stereoisomero R o S)



Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AD-H (250×10 mm), 5 µm usando 22% EtOH/MeOH (90:10, 20 mM NH3) in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli

enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati, diluiti con etil acetato (3 mL) e lavato con 1N acido cloridrico acquoso. Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e evaporati ad essiccazione per dare i composti puri. SFC Picco 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Composto 2022) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,73-6,58 (m, 2H), 6,43 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,13-1,03 (m, 1H), 0,71-0,58 (m, 1H), 0,56-0,46 (m, 1H), 0,46-0,33 (m, 1H), 0,24 (td, J=9,2, 5,0 Hz, 1H), 0,12-0,01 (m, 1H), SFC Picco 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(3-ciclopropil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2577) (Composto 2022) 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,77-6,56 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,66 (dd, J=12,3, 10,5 Hz, 1H), 1,69 (d, J=20,9 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,17-1,05 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 1H), 0,58-0,47 (m, 1H), 0,40 (dd, J=8,2, 3,9 Hz, 1H), 0,24 (dd, J=9,0, 4,1 Hz, 1H), 0,07 (dd, J=9,0, 4,0 Hz, 1H).

Preparazione 128: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) (Isomero 2, stereoisomero R o S)

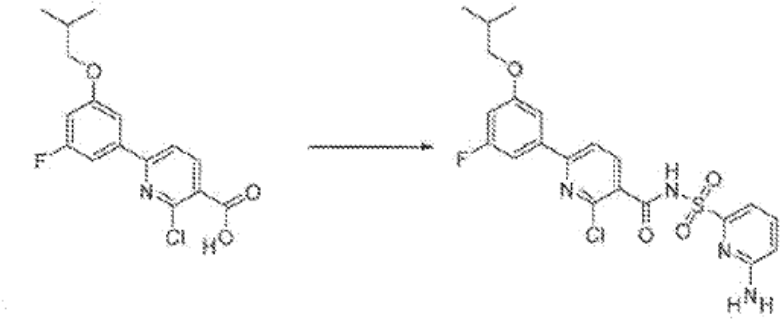


Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralPak AD-H (250×10 mm), 5 μm usando 12% MeOH in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati, diluiti con etil acetato (3 mL) e lavati con 1N acido cloridrico acquoso. Gli strati organici sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati, e evaporati ad essiccazione per dare i composti puri. SFC Picco 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-

3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) ESI-MS m/z calc. 515,25665, osservato 516,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,31 minuti, SFC Picco 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-(2,2-dimetil-3-tetraidropiran-4-il-pirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2425) (Composto 2266) ESI-MS m/z calc. 515,25665, osservato 516,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,31 minuti. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 7,70-7,52 (m, 2H), 7,17 (dd, J=7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=9,7, 8,5 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (td, J=11,1, 3,7 Hz, 2H), 3,38-3,18 (m, 2H), 2,84 (t, J=10,0 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 4H), 1,81 (t, J=6,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, J=30,6, 10,5 Hz, 2H), 1,55 (d, J=8,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,6 Hz, 10H).

Preparazione 129: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Isomero 1) (Composto 2178) (Isomero 2) (Composto 2062) (Isomero 3) (Composto 1863) (Isomero 4)

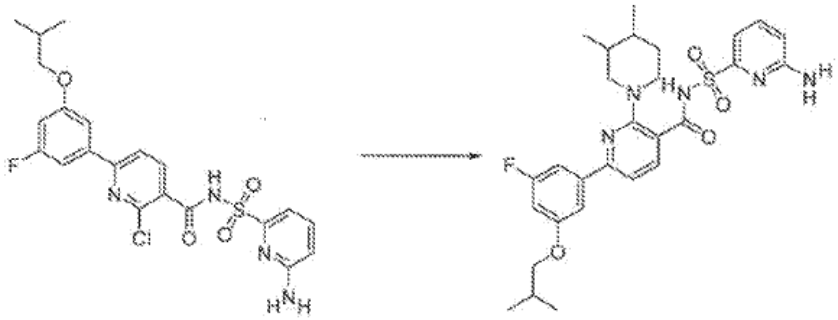
Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



Acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (3,91 g, 9,66 mmoli) è stato sciolto in DMF (31 mL) è stato agitato sotto azoto e CDI (2,35 g, 14,5 mmoli) è stato aggiunto in una porzione. La miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C e riscaldata per 1 h. Nel frattempo in un recipiente separato, 6-amminopiridin-2-solfonammide (2,09 g, 12,1 mmoli) è stata impastata in DMF (15 mL) sotto azoto e NaH (483 mg, 12,1 mmoli) aggiunto in porzioni per mitigare sviluppo di gas e la reazione è stata agitata per 1 h. Le due reazioni sono state combinate in una porzione a 65° C. La reazione è stata agitata per 15 min e evaporata. La miscela di reazione è stata versata in ghiaccio e acidificata (ph=4) per aggiunta di 6M HCl. La miscela risultante è stata estratta con etil acetato (1 L). Le fasi organiche sono state lavate con salamoia (2×500 mL), seccate su solfato di sodio e evaporate a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di

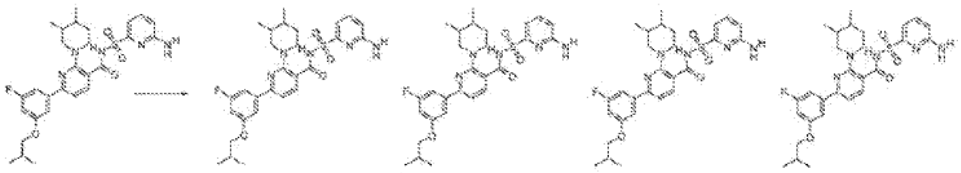
gel di silice eluendo con 0-100% etil acetato in esani per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (4,02 g, 887%) ESI-MS m/z calc. 478,08777, osservato 479,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,7 minuti.

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178) (Composto 2062) (Composto 1863)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (100 mg, 0,21 mmoli) e fluoruro di cesio (156 mg, 38,5 µL, 1,04 mmoli) in DMSO (600 µL) seguito da K_2CO_3 (289 mg, 2,09 mmoli) e 3,4-dimetilpiperidina (118 mg, 1,04 mmoli). La miscela di reazione è stata sigillata e riscaldata a 150°C durante la notte, poi 165°C per 6 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e poi purificata direttamente mediante HPLC in fase inversa-MS usando 10-99% Acetonitrile-Acqua+5 mmolare HCl come eluente per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178) (Composto 2062) (Composto 1863) (86 mg, 74%), come un solido giallo chiaro ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,0 minuti. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J=10,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,85 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,97 (d, J=6,0 Hz, 1H), 2,06 (d, J=9,3 Hz, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,00 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,77 (d, J=6,6 Hz, 3H

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178)



Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralCel OZ-H (250×10 mm), 5 μm usando 25% MeOH:EtOH 50:50 in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati per dare il composto puro. SFC Picco 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178) (Composto 2062) (Composto 1863) ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,02 minuti, SFC Picco 2 (N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178) (Composto 2062) (Composto 1863) ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,01 minuti, SFC Picco 3 N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(3,4-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2532) (Composto 2178) (Composto 2062) (Composto 1863) ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,96 minuti, SFC Picco 4 ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,96 minuti. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J=10,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J=11,6 Hz, 3H), 7,20 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=10,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,84 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,7 Hz, 7H), 0,86 (d, J=6,5 Hz, 4H), 0,76 (d, J=6,6 Hz, 3H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,5-dimetil-1-piperidil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2451) (Composto 1993) (Composto 1864) (Composto 1855) (Isomeri 1-4, stereoisomeri RR, RS, SS, SR), usando come SFC colonna ChiralCel OZ-H (250×10 mm), 5 m e eluente 25% MeOH (20 mM NH3) in CO_2

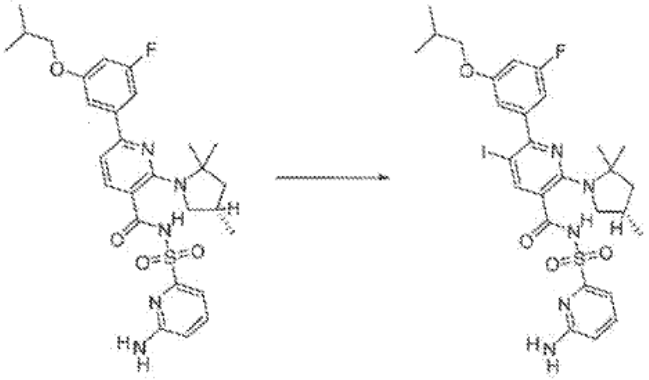
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(6-metil-8-azaspiro[3,4]ottan-8-il)piridin-3-

carbossammide (Composto 2552) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2269) (Isomero 2, stereoisomero R o S), usando come SFC colonna ChiralPak IA (250×10 mm), 5 μm e eluente 22% EtOH (0,1% TFA) in CO_2

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2-etil-2,4-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2213) (Composto 2058) (Composto 1817) (Composto 1729) (Isomeri 1-4, stereoisomeri RR, RS, SS, SR), usando come SFC colonna ChiralCel OZ-H (250×10 mm), 5 μm e eluente 22% IPA:EtOH 50:50 in CO_2

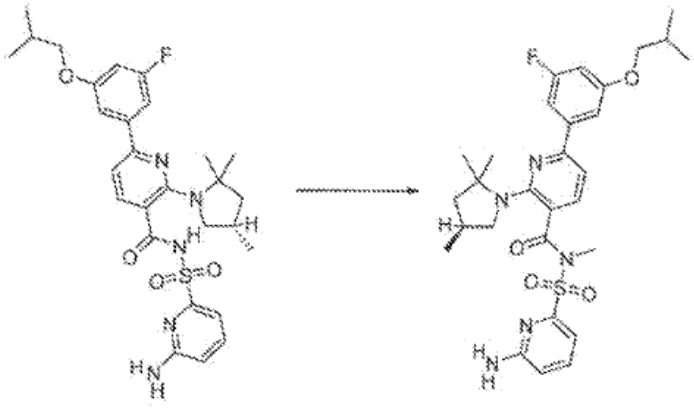
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2271) (Isomero 1, stereoisomero R o S) usando come SFC colonna ChiralCel OZ-H (250×10 mm), 5 m e eluente 25% MeOH:EtOH (50:50) in CO_2.

Preparazione 130: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-iodo-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2009)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (100 mg, 0,18 mmoli) è stata sciolta in CH_2Cl_2 (700 μL) ed è stata trattata con 1-iodopirrolidina-2,5-dione (44 mg, 0,19 mmoli). La miscela di reazione è stata lasciata agitare a 40°C per 30 minuti. Le sostanze volatili sono state evaporate sotto una lenta corrente di azoto gassoso. Il restante residuo è stato risciolto in DMSO, filtrato e purificato mediante HPLC in fase inversa usando una colonna Luna C18 (2) (50×21,2 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 30-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=acqua (de-ionizzata, nessun modificatore acido), fase mobile B=acetonitrile) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z calc. 681,1282, osservato 682,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,26 minuti.

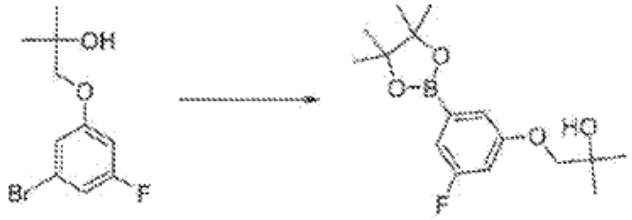
Preparazione 131: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2258)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (500 mg, 0,90 mmoli) in DMF (5 mL) è stata trattata con Cs_2CO_3 (352 mg, 1,1 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata per 0,5 h a temperatura ambiente, poi raffreddata in un bagno di ghiaccio e trattata con MeI (141 mg, 61 μL, 1,0 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. La sospensione è stata aggiunta a acqua (25 ml), agitata a temperatura ambiente per 1 h e la sospensione è stata filtrata e lavata con acqua. Il solido è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando come diclorometano come eluente per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-metil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2258) (315 mg, 61%). ESI-MS m/z 570,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,4 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67-7,54 (m, 2H), 7,49 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J=10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J=10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,84 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,05 (ept, J=6,6 Hz, 1H), 1,91 (dd, J=11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,62 (d, J=4,4 Hz, 6H), 1,46 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,94 (d, J=6,3 Hz, 3H)

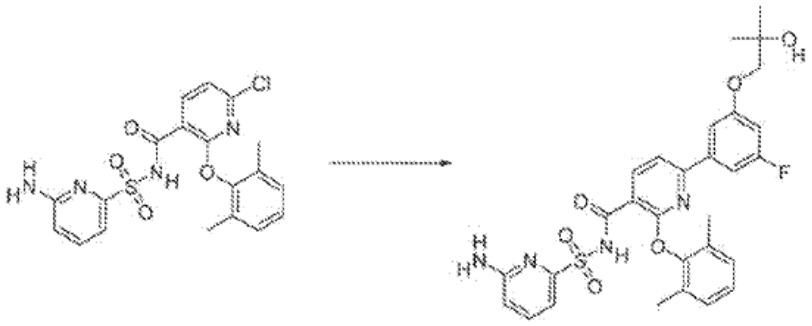
Preparazione 132: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-[3-fluoro-5-(2-idrossi-2-metil-propossi)fenil]piridin-3-carbossammide (Composto 1890)

Passaggio 1: 1-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo



Ad una sospensione di 1-(3-bromo-5-fluoro-fenossi)-2-metil-propan-2-olo (25,0 g, 95 mmoli), Bis(pinacolato)diboro (26,5 g, 105 mmoli), e KOAc (18,7 g, 190 mmoli) in diossano (375 mL) sotto un'atmosfera di azoto è stato aggiunto Pd(dppf)Cl2,DCM (768 mg, 1,0 mmoli) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 103°C per 2 ore, raffreddata e agitata durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso Florisil e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta per dare un olio giallo. L'olio è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluita con EtOAc/eptano (10-20% EtOAc) per dare 1-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo (12,6 g (86%) come un liquido giallo chiaro.

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-[3-fluoro-5-(2-idrossi-2-metil-propossi)fenil]piridin-3-carbossammide (Composto 1890)



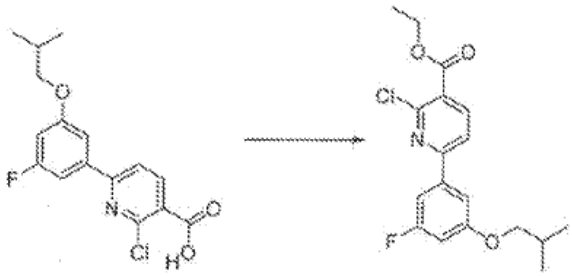
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-(2,6-dimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (140 mg, 0,32 mmoli), 1-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)fenossi]-2-metil-propan-2-olo (215 mg, 0,69 mmoli), carbonato di potassio (647 µL di 2 M, 1,29 mmoli), e 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-diidroimidazolo; 3-cloropiridina; dicloropalladio (PEPPSI-IPr) (11 mg, 0,02 mmoli) sono stati combinati in etanolo (3 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 21 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a 40°C, AcOH glaciale (0,20 mL) è stato aggiunto, filtrato e il filtrato evaporato a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in

DMSO (3 mL), filtrato e purificato usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 10-99% fase mobile B in 30,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH_3CN) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-[3-fluoro-5-(2-idrossi-2-metil-propossi)fenil]piridin-3-carbossammide (Composto 1890) (sale di HCl) (80 mg, 40%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 4H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,84 (dt, J=10,6, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 2,06 (s, 6H), 1,19 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 580,1792, osservato 581,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,76 minuti.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,6-dimetilfenossi)-6-[3-fluoro-5-(3-idrossi-2-metil-propossi)fenil]piridin-3-carbossammide (Composto 1797)

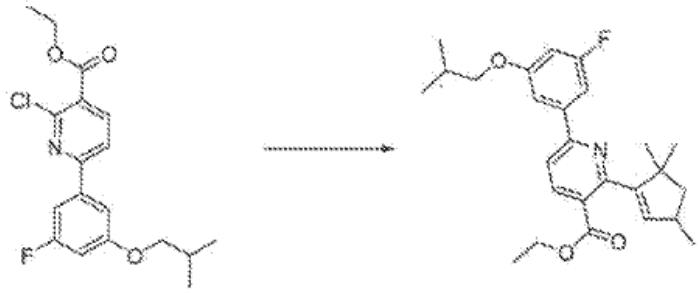
Preparazione 133: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2081) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2039) (Isomero 2, stereoisomero R o S)

Passaggio 1: Etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato



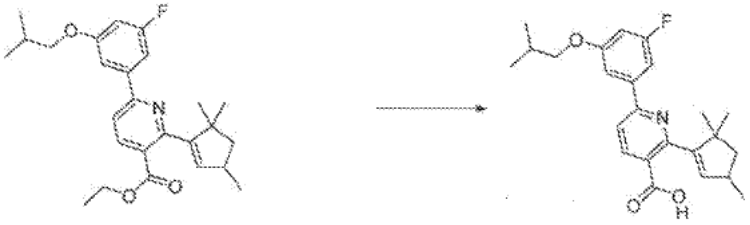
Ad una soluzione di acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (1,3 g, 4,0 mmoli) in etanolo (40 mL) è stato lentamente aggiunto tionil cloruro (1,0 g, 584 μL, 8,0 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a riflusso per sei ore. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta per dare etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (1,3 g, 95%) come un solido incolore.

Passaggio 2: Etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato



Una miscela di etil 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilato (700 mg, 1,99 mmoli), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)-1,3,2-diossaborolano (517 mg, 2,19 mmoli), 1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene-palladio dicloruro (437 mg, 0,60 mmoli), e Na_2CO_3 (633 mg, 5,97 mmoli) in diossano (9 mL) e acqua (1 mL) è stata riscaldata in un recipiente sigillato a 150°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata filtrata, e i solidi sono stati lavati con EtOAc. Le fasi organiche combinate sono state evaporate, e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente di 100% esani a 20% EtOAc in esani per dare etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato (97 mg, 11%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 425,23663, osservato 426,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti.

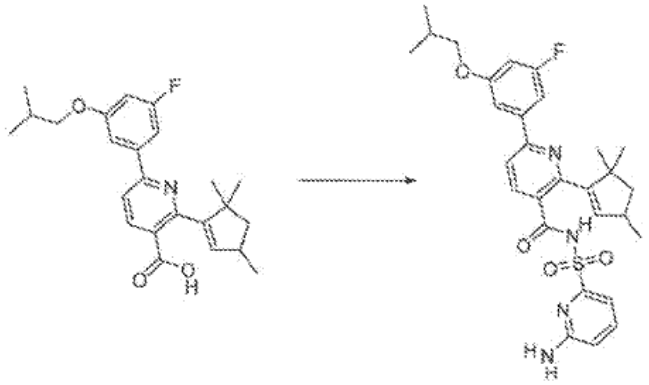
Passaggio 3: acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico



Ad una soluzione di etil 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilato (92 mg, 0,2 mmoli) in THF (520 µL) è stato aggiunto NaOH (650 µL di 1 M, 0,6 mmoli) e poi MeOH (520 µL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C per 4 hrs. La miscela di reazione è stata neutralizzata con 1 M HCl (3,0 mL) e estratta con EtOAc (10 mL×2). Gli estratti combinati sono stati seccati su Na_2SO_4 e evaporati a pressione ridotta per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico (77 mg, 90%) come un solido giallo chiaro. ESI-MS m/z calc. 397,20532, osservato 398,2 $(M+1)^+$;

Tempo di ritenzione: 1,92 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J=10,7 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,85 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,87 (dd, J=14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,24 (s, 4H), 1,08 (d, J=6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 6H).

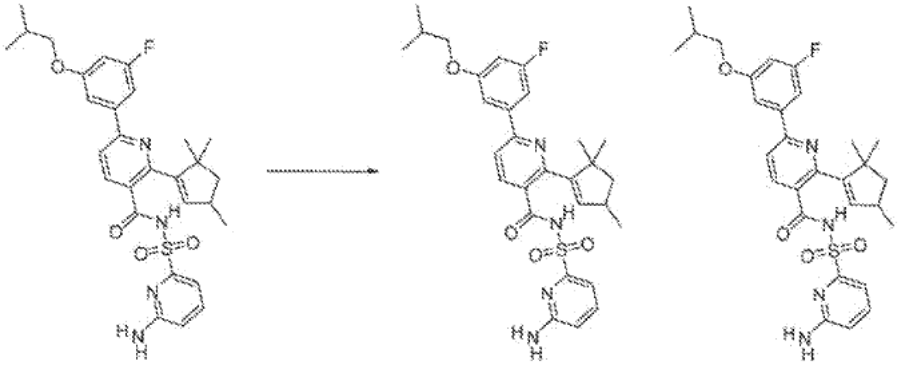
Passaggio 4: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2081) (Composto 2039)



Acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico (74 mg, 0,19 mmoli) e CDI (45 mg, 0,28 mmoli) sono stati mescolati in DMF (740 μL) sotto un'atmosfera di azoto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 45°C per 45 minuti. In una fiala separata, 6-amminopiridin-2-solfonammide (80,62 mg, 0,4655 mmoli) e NaH (18 mg, 0,46 mmoli) sono stati mescolati lentamente in DMF (370,0 μL) e la miscela è stata riscaldata a 45°C per 45 minuti. La miscela di reazione di 6-amminopiridin-2-solfonammide è stata aggiunta all'acido attivato e la miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e poi purificata direttamente mediante cromatografia preparativa in fase inversa utilizzando una colonna C18 e metodo HPLC-MS 10-99% fase mobile B (fase mobile A=acqua (de-ionizzata, nessun modificatore acido), fase mobile B=acetonitrile) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2081) (Composto 2039) (64 mg, 62%) come un solido biancastro. ESI-MS m/z calc. 552,22064, osservato 553,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,25 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,01-6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,62 (d, J=1,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,66 (ddd,

J=14,3, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 2,03 (dd, J=13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,95 (dd, J=12,1, 7,5 Hz, 1H), 1,38-1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,9 Hz, 3H).

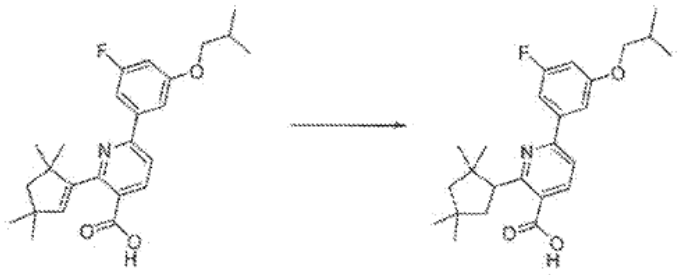
Passaggio 5: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2081) (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2039) (Isomero 2, stereoisomero R o S)



Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna ChiralCel AD-H (250×10 mm), 5 μm usando 20% EtOH (0,1% TFA) in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati per dare il composto puro. SFC Picco 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2081) (Isomero 1, stereoisomero R o S) ESI-MS m/z calc. 552,22064, osservato 553,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,26 minuti, SFC Picco 2 N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,5,5-trimetilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2039) (Isomero 2, stereoisomero R o S) ESI-MS m/z calc. 552,22064, osservato 553,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,26 minuti.

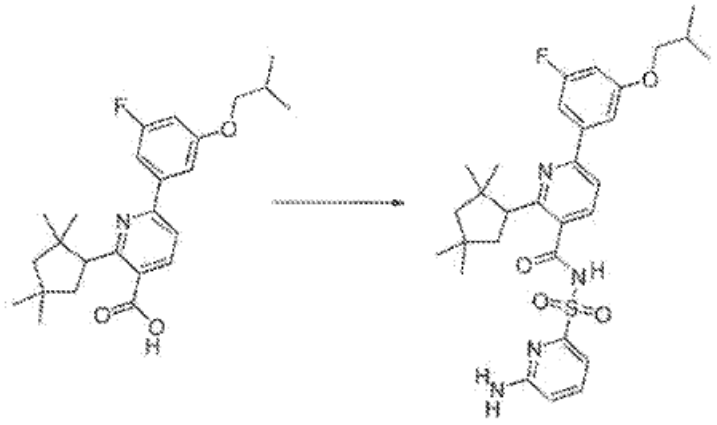
Preparazione 134: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Isomero 1, stereoisomero R o S) (Composto 2374) (Isomero 2, stereoisomero R o S)

Passaggio 1: acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico



Una miscela di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclopenten-1-il)piridin-3-carbossilico (389 mg, 0,94 mmoli) (preparato in maniera simile a quella descritta in preparazione 133), palladio idrossido (80 mg, 0,57 mmoli) e formiato d'ammonio (1,19 g, 18,91 mmoli) in etanolo (10 mL) sono stati combinati in una fiala per microonde e riscaldati a 85°C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e un'altra aliquota di formiato d'ammonio (1,19 g, 18,91 mmoli) e palladio idrossido (80 mg, 0,57 mmoli) è stata aggiunta, e irradiata in condizioni di microonde a 85°C per 4 h. La miscela di reazione è stata filtrata su celite, lavata con metanolo e il filtrato concentrato a pressione ridotta, poi diluito con 1N HCl e lavato con etil acetato (2×). Gli strati organici combinati sono stati seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta ad un olio limpido. L'olio è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente da 100% diclorometano a 20% metanolo in diclorometano seguito da 20% metanolo in etil acetato per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico (52 mg, 13%) come un solido bianco.

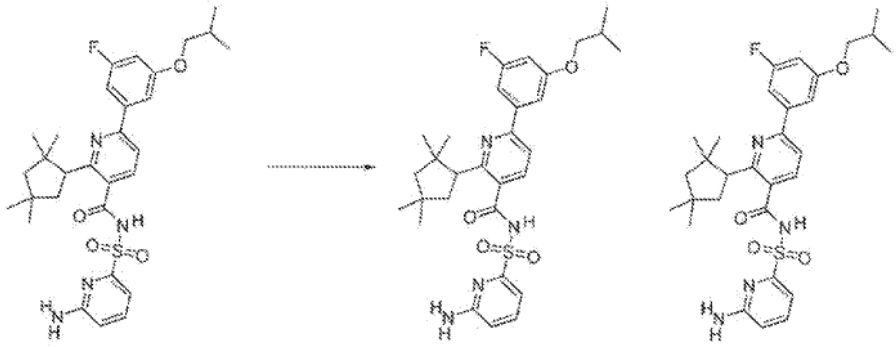
Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Composto 2374)



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossilico (52 mg, 0,13 mmoli) e carbonil diimidazolo (31 mg, 0,19 mmoli) in dimetilformammide (0,5 mL) è stata agitata a 45°C per 90 minuti. Una soluzione separata di 6-amminopiridin-2-solfonammide (44 mg, 0,25 mmoli) e sodio idruro (10 mg, 0,25 mmoli) in dimetilformammide (0,5 mL) è stata agitata a 45°C per 45 minuti è stata poi aggiunta all'acido attivato e la miscela risultante è stata agitata a 45°C per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=acetonitrile) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Composto 2374) (sale di HCl) (51 mg, 67%) come un solido biancastro. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,91 (dd, J=20,4, 8,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=10,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,86 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,58 (dd, J=12,2, 6,5 Hz, 1H), 2,55 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,06 (dt, J=13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (dd, J=12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J=13,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J=12,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,08-0,93 (m, 9H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 568,25195, osservato 569,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti.

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Isomero 1, stereoisomero R o S) e N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-

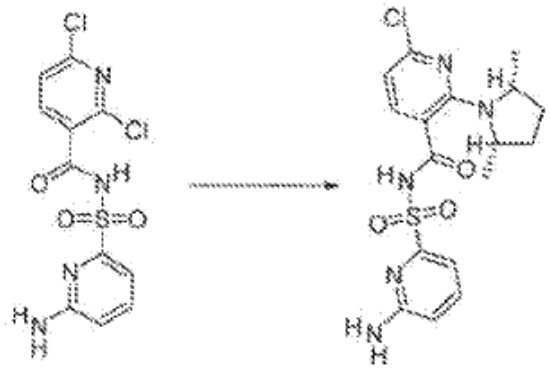
carbossammide (Composto 2374) (Isomero 2, stereoisomero R o S)



Gli stereoisomeri sono stati separati usando cromatografia a fluido supercritico su una colonna Chiralpak IC (250×10 mm), 5 μm usando 17% EtOH (DeNat)$^+$0,1% TFA in CO_2 ad una portata di 10,0 mL/min. Gli enantiomeri separati sono stati separatamente concentrati per dare il composto puro. SFC Picco 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Composto 2374) ESI-MS m/z calc. 568,25195, osservato 569,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (dt, J=10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J=12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J=13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,69 (dd, J=12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J=38,8, 13,1 Hz, 2H), 1,18 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,10-1,00 (m, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), SFC Picco 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2,2,4,4-tetrametilciclopentil)piridin-3-carbossammide (Composto 2492) (Composto 2374). ESI-MS m/z calc. 568,25195, osservato 569,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,4 minuti. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,75 (dt, J=10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,67 (dd, J=12,3, 6,4 Hz, 1H), 2,66 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,11 (dt, J=13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,69 (dd, J=12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,49 (dd, J=38,8, 13,1 Hz, 2H), 1,18 (d, J=5,6 Hz, 3H), 1,10-1,00 (m, 9H), 0,81 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

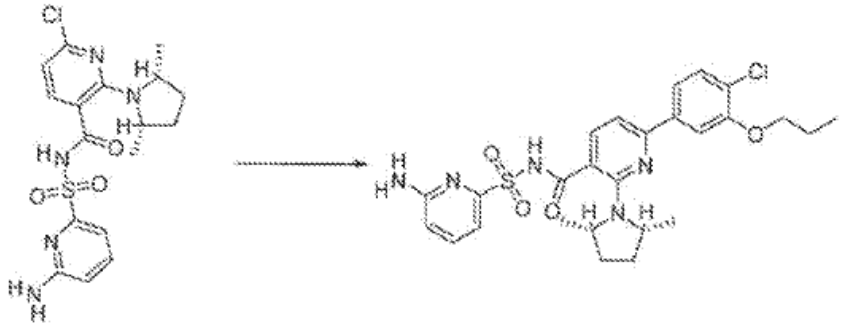
Preparazione 135: 6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-N-[[6-(pent-4-inoilammino)-2-piridil]solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 2540)

Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-piridin-3-carbossammide (2,0 g, 5,8 mmoli) e (2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidina (0,7 g, 7,2 mmoli) in DMSO (10 mL) è stata trattata con K_2CO_3 (2,4 g, 17 mmoli) e riscaldata a 120°C sotto agitazione per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata e cautamente aggiunta ad una miscela fredda di HCl (2,881 mL di 12 M, 35 mmoli) e acqua (50 mL) formando una schiuma bianca. La miscela di reazione è stata lasciata agitare a temperatura ambiente per 30 min, filtrata e il solido bianco è stato triturato con IPA (100 mL) per dare il composto desiderato.

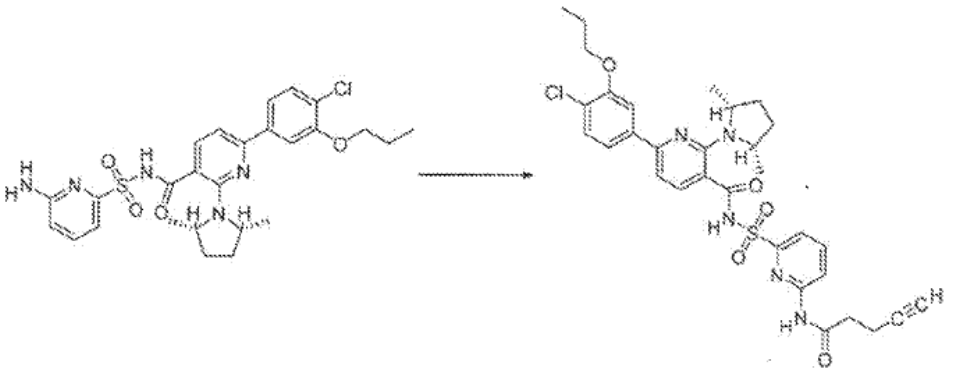
Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 773)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(2S,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (62 mg, 0,15 mmoli), acido (4-cloro-3-propossi-fenil)boronico (48 mg, 0,23 mmoli), tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (10 mg, 0,009 mmoli), carbonato di potassio (300 µL, 2 M, 0,40 mmoli) e DMF (1,7 mL) sono stati riscaldati a 100°C durante la notte. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa

utilizzando un gradiente di 1-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl. ESI-MS m/z 544,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,7 minuti; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,98 (s, 1H), 7,83 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,13 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,81 (h, J=7,2 Hz, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Passaggio 3: 6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-N-[[6-(pent-4-inoilammino)-2-piridil]solfonil]piridin-3-carbossammide (Composto 2540)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(4-cloro-3-propossi-fenil)-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 773) (10 mg, 0,02 mmoli) in DCM (2 mL) a 0°C è stata aggiunta trietilammina (11 mg, 15 µL, 0,11 mmoli) e pent-4-inoil cloruro (4 mg, 0,04 mmoli). La miscela di reazione è stata poi agitata a 0°C per 5 minuti, poi a rt per 2 h. La miscela di reazione è stata evaporata a pressione ridotta e il miscuglio grezzo è stato purificato mediante HPLC in fase inversa usando 10-100% ACN in Acqua (TFA modificatore). Il sale è stato neutralizzato con Cartuccia SPE-CO3H, eluita con MeOH/DCM per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 624,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,9 minuti; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,04 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,4 Hz, 2H), 4,21 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,64-2,47 (m, 4H), 2,11 (d, J=2,8 Hz, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,34 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 5H), 0,93-0,79 (m, 3H).

Preparazione 136: N-[4-[3-(4-clorofenil)propil]piperazin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-

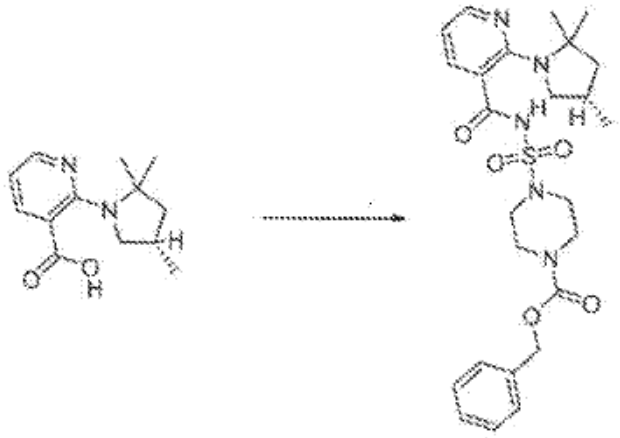
il]piridin-3-carbossammide (Composto 2141)

Passaggio 1: acido 2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico



Una miscela di acido 2-fluoropiridin-3-carbossilico (71 mg, 0,5 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (150 mg, 1,0 mmoli), carbonato di potassio (207 mg, 1,5 mmoli), e cesio fluoruro (152 mg, 1,0 mmoli) in DMSO (500 µL) è stata agitata a 130°C per sei ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua, regolata a pH 4 con 1 M HCl, e estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato usando HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 µm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-70% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH_3CN) per dare il composto desiderato.

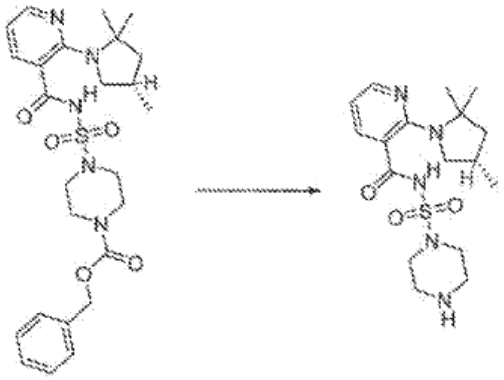
Passaggio 2: benzil 4-[[2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbonil]solfamoil]piperazina-1-carbossilato



Una soluzione di acido (S)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinico (117 mg, 0,5 mmoli) e clorosolfonil isocianato (85 mg, 52 µL, 0,6 mmoli) in diclorometano (3 mL) è stata agitata per 30 minuti, ed è stata lentamente

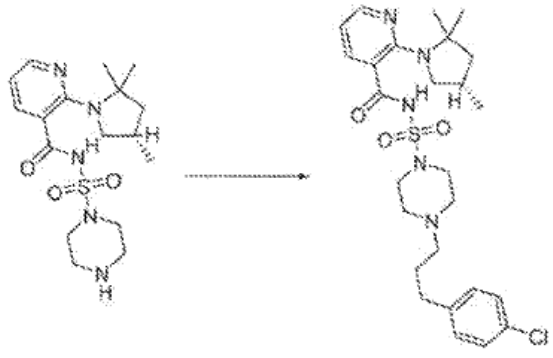
aggiunta ad una soluzione di benzil piperazina-1-carbossilato (110 mg, 96 μL, 0,5 mmoli) e piridina (59 mg, 60 μL, 0,8 mmoli) in diclorometano (2 mL). La miscela di reazione è stata agitata per due ore, evaporata a pressione ridotta e purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice con 0-5% metanolo in diclorometano come eluente per dare benzil (S)-4-(N-(2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinoil)solfamoil)-piperazina-1-carbossilato (35 mg, 13%) come un olio incolore. ESI-MS m/z 516,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,65 minuti.

Passaggio 3: N-piperazin-1-ilsolfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Una miscela di benzil (S)-4-(N-(2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinoil)solfamoil)piperazina-1-carbossilato (0,22 g, 0,43 mmoli) e palladio su carbone (20 mg, 0,02 mmoli) in metanolo (2 mL) è stata agitata sotto un'atmosfera di idrogeno per 16 ore. La miscela di reazione è stata filtrata e evaporata per dare (S)—N-(piperazin-1-ilsolfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinammide (0,13 g, 80%) come un solido incolore.

Passaggio 4: N-[4-[3-(4-clorofenil)propil]piperazin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2141)



Una soluzione di (S)—N-(piperazin-1-ilsolfonil)-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)nicotinammide (30 mg, 0,08 mmoli) e 3-(4-clorofenil)propanale (14 mg, 0,08 mmoli) in 1,2-dicloroetano (800 μL) è stata agitata per cinque minuti, e sodio triacetossiboroidruro (33 mg, 0,16 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore, diluita con metanolo, filtrata, e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH_3CN) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 534,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,23 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(3R)-3-[(4-terz-butossifenil)metilammino]pirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2698),

N-[[3-[(4-terz-butossifenil)metilammino]-1-piperidil]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2697),

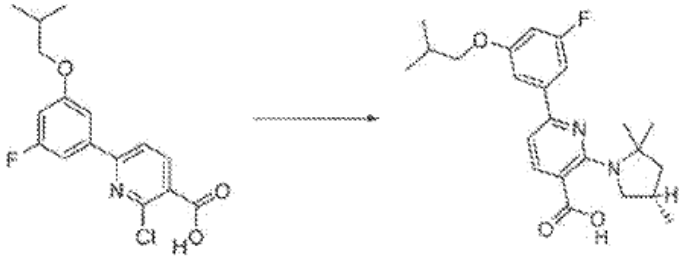
N-[(3R)-3-[[4-fluoro-3-(trifluorometossi)fenil]metilammino]pirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2681),

N-[(3R)-3-[3-(4-clorofenil)propilammino]pirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2717) e

N-[(3R)-3-[(2,4-diclorofenil)metilammino]pirrolidin-1-il]solfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2693)

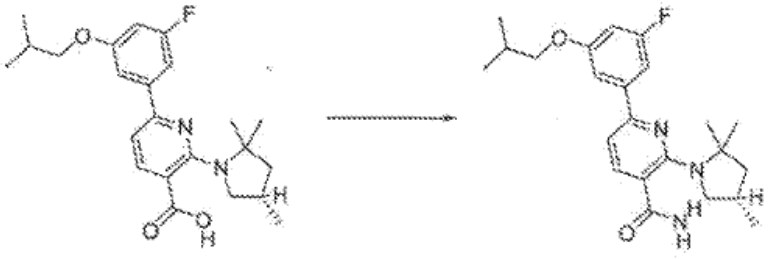
Preparazione 137: 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-piperidilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2655)

Passaggio 1: acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico



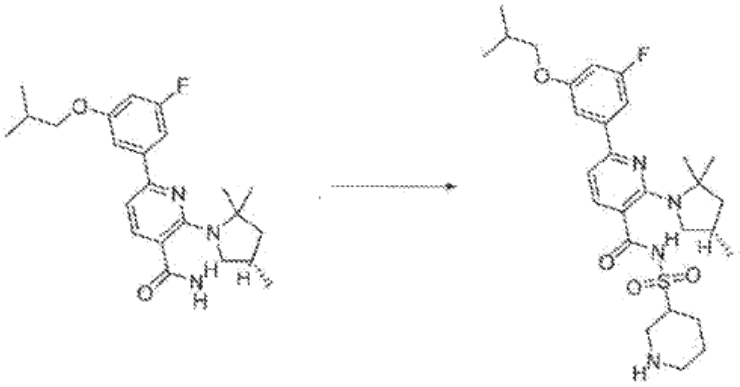
Una miscela di acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (1,5 g, 3,6 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (0,8 g, 5,8 mmoli), K_2CO_3 (1,6 g, 11,6 mmoli), e CsF (1,1 g, 7,5 mmoli) in DMSO (5 mL) è stata agitata a 130°C per due giorni. La miscela di reazione è stata diluita con acqua, regolata a pH 4 con 1 M HCl, e estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice con 0-6% metanolo in diclorometano per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico (1,2 g, 82%) come una schiuma fulva. ESI-MS m/z calc. 400,21622, osservato 401,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,92 minuti (3 min).

Passaggio 2: 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossilico (120 mg, 0,3 mmoli) e CDI (73 mg, 0,5 mmoli) in DMF (1,5 mL) è stata agitata a 45°C per 30 minuti, e ammonio idrossido (525 µL di 30% p/v, 4,5 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata a 45°C per tre giorni, diluita con acqua, e estratta con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice con 0-5% metanolo in diclorometano per dare 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (82 mg, 68%). ESI-MS m/z 400,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,78 minuti (3 min).

Passaggio 3: 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-piperidilsolfonil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2655)



Una soluzione di 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (32 mg, 0,1 mmoli) e NaH (5 mg, 0,1 mmoli) in DMF (800 μL) è stata agitata per 30 minuti, e benzil 3-clorosolfonilpiperidina-1-carbossilato (51 mg, 0,2 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore. La reazione è stata filtrata e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN). L'intermedio e palladio (10 mg, 0,01 mmoli) (10% su carbone) in MeOH è stato agitato sotto un'atmosfera di idrogeno per 17 ore. La reazione è stata filtrata e purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH_3CN) per dare il composto desiderato. ESI-MS m/z 547,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,65 minuti (3 min)

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-pirrolidin-3-ilsolfonil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2042),

N-ciclopentilsolfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2113),

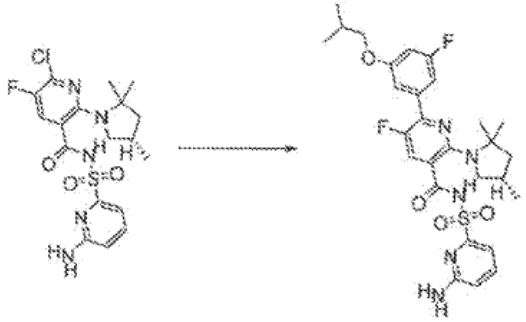
6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[[(3R)-3-piperidil]solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2677),

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-(3-piridilsolfamoil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (Composto 1448) e

6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(2-metossi-3-piridil)solfamoil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1359).

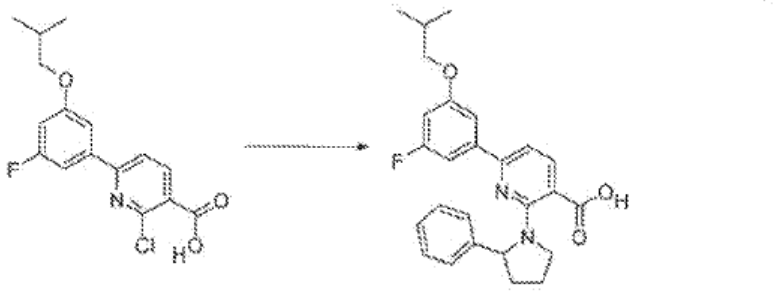
Preparazione 138: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-fluoro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2473)



Acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (5 mg, 0,02 mmoli), N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-5-fluoro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (10 mg, 0,02 mmoli), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-diidroimidazolo; 3-cloropiridina; dicloropalladio (3 mg, 0,005 mmoli) e K_2CO_3 (3 mg, 0,02 mmoli) sono stati combinati in N-propanolo (0,5 mL). La miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C per 16 h sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC in fase inversa usando 1-99% ACN in acqua (0,05% HCl modificatore) in 15 minuti per dare il composto desiderato come un solido pallido. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,73 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (dd, J=15,0, 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, J=10,9, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,59 (p, J=10,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,41 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J=6,3 Hz, 3H). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,62 (s, 1H), 7,73 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (dd, J=15,0, 8,6 Hz, 2H), 6,96 (dt, J=10,9, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,82 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,59 (p, J=10,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,0, 5,7 Hz, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,41 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,87 (d, J=6,3 Hz, 3H).

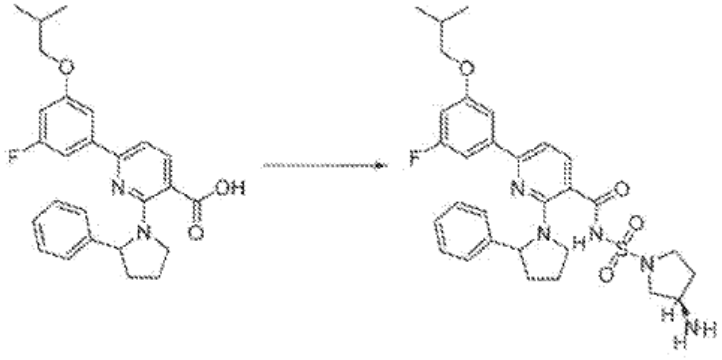
Preparazione 139: N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2477)

Passaggio 1: acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossilico



Una miscela di acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (227 mg, 0,7 mmoli), 2-fenilpirrolidina (206 mg, 1,4 mmoli), CsF (213 mg, 1,4 mmoli), e K_2CO_3 (194 mg, 1,4 mmoli) in DMSO (3,5 mL) è stata agitata a 120°C per 16 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua, regolata a pH 4 con 1 M HCl, e estratta con etil acetato (2×). Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su solfato di sodio, e evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice con 0-5% metanolo in diclorometano per dare acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossilico (190 mg, 62%). ESI-MS m/z 435,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,9 minuti (3 min).

Passaggio 2: N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2477)



Una soluzione di acido 6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossilico (43 mg, 0,1 mmoli) e clorosolfonil isocianato (11 uL, 0,1 mmoli) in diclorometano è stata agitata per 30 minuti, e terz-butil

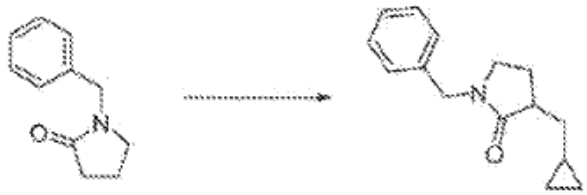
N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbammato (27 mg, 0,2 mmoli) e trietilammina (21 uL, 0,2 mmoli) sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore, e HCl (4M in diossano) (200 uL, 0,8 mmoli) è stato aggiunto. Dopo aver agitato per quattro ore, il solvente è stato rimosso a pressione ridotta, e il residuo è stato purificato usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H_2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH_3CN) per dare N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (Composto 2477) (9 mg, 16%). ESI-MS m/z 582,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,82 minuti (3 min).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(3R)-3-amminopirrolidin-1-il]solfonil-2-(2-benzil-2-metil-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2325)

Preparazione 140: 3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidina

Passaggio 1: 1-benzil-3-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-one



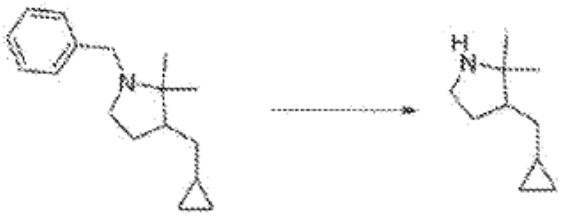
1-Benzilpirrolidin-2-one (5,0 g, 28,6 mmoli) è stato sciolto in THF (100 mL) e raffreddato a -78°C n-BuLi (2,5M, 13,7 mL, 34,3 mmoli) è stato aggiunto a gocce a -78°C e la miscela di reazione è stata agitata a -78°C per 30 minuti. (Bromo-metil)ciclopropano (4,6 g, 34,3 mmoli) è stato aggiunto e l'agitazione proseguita a -78°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere RT lentamente durante la notte. La miscela è stata spenta con NH_4Cl acquoso saturo e estratta con EtOAc (2×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su Na_2SO_4 e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (eptani/EtOAc 2:1) fornendo 1-benzil-3-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-one (3,9 g, 60%) come un olio incolore. 1H NMR (CDCl3, 300 MHz): 0,05 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 0,74 (m, 1H); 1,22 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 2,21 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 4,43 (q, 2H); 7,24 (m, 5H).

Passaggio 2: 1-benzil-3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidina



$ZrCl_4$ (3,96 g, 17,0 mmoli) è stato aggiunto a THF (100 mL) a -10°C e la miscela di reazione è stata agitata per 30 minuti. 1-Benzil-3-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-one (3,95 g, 17,0 mmoli) è stato aggiunto come una soluzione in THF (10 mL). La miscela di reazione è stata agitata per 10 minuti, poi MeMgBr (3,0 M, 34 mL, 102 mmoli) è stato aggiunto a gocce a 0° C. La miscela di reazione è stata lasciata raggiungere RT durante la notte. Essa è stata spenta a 0°C con 30% aq. NaOH (20 mL) e agitata per 10 min. Acqua (100 mL) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata estratta con CH_2Cl_2 (2×). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, seccati su Na_2SO_4 e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (eptani/EtOAc 4:1) fornendo 1-benzil-3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetilpirrolidina (2,0 g, 48%) come un olio incolore. 1H NMR (CDCl3, 300 MHz): -0,03 (m, 1H); 0,07 (m, 1H); 0,42 (m, 2H); 0,66 (m, 1H); 0,76 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,19 (m, 2H); 1,39 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,87 (d, 1H); 7,25 (m, 5H).

Passaggio 3: 3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidina

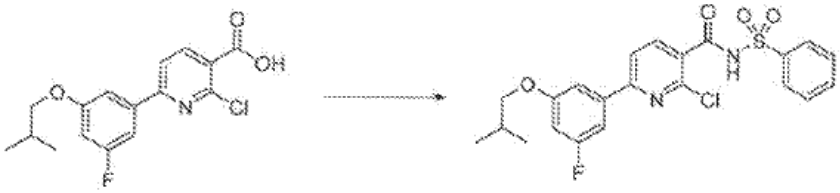


1-Benzil-3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetilpirrolidina (2,0 g, 8,2 mmoli) è stata sciolta in MeOH (100 mL) e HCl conc. (5 mL) è stato aggiunto. Pd/C (400 mg) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata durante il fine settimana sotto 5 bar di H_2. La miscela di reazione è stata filtrata su Celite e concentrata a pressione ridotta fornendo 3-(ciclopropilmetil)-2,2-dimetil-pirrolidina cloridrato (1,3 g, 84%) come un solido biancastro. 1H

NMR (CD3OD, 300 MHz): 0,07 (m, 1H); 0,13 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,72 (m, 1H); 1,17 (s, 3H); 1,19 (m, 1H); 1,34 (m, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,83 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,26 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 153,15175, osservato 154,0 $(M+1)^+$.

Preparazione 141: N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

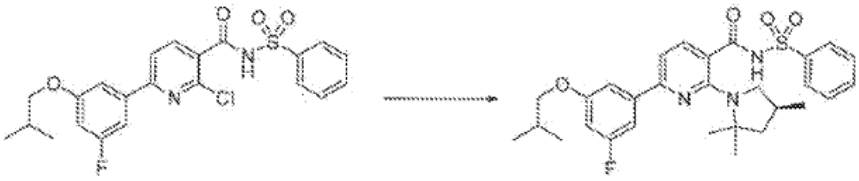
Passaggio 1: N-(benzensolfonil)-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione dell'acido 2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (10,0 g, 30,89 mmoli) in DMF (30,0 mL) a temperatura ambiente in un pallone a fondo tondo è stato lentamente aggiunto carbonildiimidazolo (5,510 g, 33,98 mmoli) in porzioni e la miscela agitata per 100 min. Nel frattempo a benzensolfonammide (6,069 g, 38,61 mmoli) in DMF (30,0 mL) (soluzione omogenea) in un altro pallone a fondo tondo è stato aggiunto NaHMDS in THF (38,61 mL di 1,0 M, 38,61 mmoli) in porzioni tramite siringa in 30-45 min e al completamento dell'aggiunta la miscela è stata agitata per altri 30 min. La miscela contenente l'acido attivato è stata poi aggiunta alla miscela contenente la solfonammide deprotonata e la miscela combinata è stata agitata 1 h. La reazione è stata raffreddata con un bagno a 0°C e spenta per aggiunta di 12N HCl acquoso (11,58 mL) in porzioni in 2-3 minuti risultando in solidi precipitati. La miscela di reazione è stata trasferita ad un imbuto separatore e etil acetato (100,0 mL) è stato aggiunto. Aggiunto 1N HCl acquoso (20,0 mL) fornendo pH=2-3 poi gli strati separati e lavato lo strato organico con 5:1 acqua/salamoia acquosa satura (120,0 mL), salamoia acquosa satura (1×50 mL, 1×30 mL), seccato (sodio solfato), filtrato e concentrato a pressione ridotta ad un olio giallo chiaro trasparente che è stato concentrato da isopropanolo diverse altre volte risultando nella precipitazione di un solido. Il solido è stato impastato durante la notte in isopropanolo poi filtrato e lavato il solido con eptano (50 mL) e seccato sotto vuoto fornendo N-(benzensolfonil)-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (10,22 g, 22,08 mmoli, 71,47%) come un solido bianco. 1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=5,3, 3,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,99 (dd, J=10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J=6,5 Hz, 2H), 2,04 (dt, J=13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,00 (d, J=6,7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 462,08163, osservato 463,19 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,93 minuti [metodo di 5 minuti].

Passaggio 2: N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

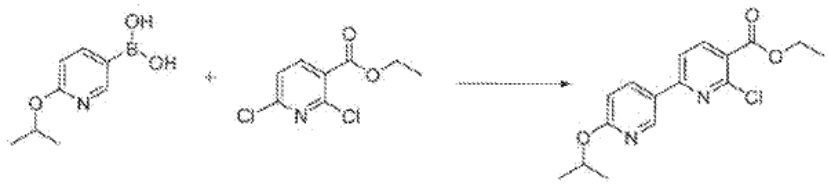


Ad un pallone a fondo tondo equipaggiato con un condensatore di riflusso è stato aggiunto N-(benzensolfonil)-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (10,0 g, 21,60 mmoli) e NMP (40 mL) e l'agitazione è stata iniziata. Riscaldata a 50°C e iniziata aggiunta in porzioni di carbonato di potassio (5,970 g, 43,20 mmoli) seguito da (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (4,890 g, 43,20 mmoli) in una porzione. Dopo aver agitato per 10 min, riscaldata la miscela a 125°C per 65 h, poi raffreddata a 10°C e aggiunto 1N HCl acquoso (50,0 mL, 50,00 mmoli) in porzioni per dare pH 1-2 e un solido precipitava. Aggiunto etil acetato (100,0 mL) per sciogliere il solido e diluito lo strato acquoso con acqua (50,0 mL) e agitato per 10 min. La miscela è stata trasferita ad un imbuto separatore e gli strati sono stati lasciati separare. Aggiunto 1N HCl acquoso a gocce fino a quando tutti i solidi sono stati sciolti. Separati gli strati e lo strato acquoso è stato retro-estratto con etil acetato (50,00 mL) seguito da combinazione degli strati organici. Agli strati organici combinati è stata aggiunta acqua (50,00 mL) fornendo una emulsione che è stata chiarificata per aggiunta di 1N HCl acquoso (25,00 mL). Separati gli strati poi lo strato organico è stato lavato con salamoia acquosa satura (50,00 mL), seccato su Na_2SO_4, filtrato attraverso celite e risciacquato con etil acetato (30,00 mL). Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando un gradiente da 100% esani a 50% EtOAc fornendo un olio ambrato chiaro che è stato evaporato da isopropanolo diverse volte a pressione ridotta fornendo N-(benzensolfonil)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-

carbossammide (9,73 g, 18,03 mmoli, 83,5%) come un solido giallo ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 8,16-7,88 (m, 2H), 7,82-7,57 (m, 4H), 7,47 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J=9,9, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,89 (dt, J=10,8, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,07 (dtt, J=26,6, 13,4, 6,4 Hz, 2H), 1,83 (dd, J=11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J=17,3 Hz, 6H), 1,38 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,66 (d, J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 539,2254, osservato 540,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 3,25 minuti [metodo di 5 minuti].

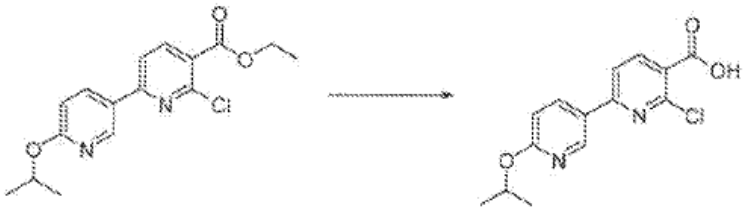
Preparazione 142: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide

Passaggio 1: Etil 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilato



Etil 2,6-dicloropiridin-3-carbossilato (7,00 g, 31,81 mmoli) e acido (6-isopropossi-3-piridil)boronico (5,04 g, 27,85 mmoli) sono stati combinati e sciolti in etanolo (50,40 mL) e toluene (50,40 mL). Una sospensione di carbonato di sodio (10,12 g, 95,47 mmoli) in acqua (10,08 mL) è stata aggiunta. Sotto azoto, tetrakis(trifenilfosfina)palladio (1,103 g, 0,9547 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata lasciata riscaldare a 80°C e agitata per 2 h. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. I solidi rimanenti sono stati ripartiti tra acqua (75 mL) e etil acetato (75 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione acquosa satura di cloruro di sodio (1×75 mL), seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il materiale è stato sottoposto a cromatografia su colonna di gel di silice usando un gradiente da 100% esani a 5% etil acetato in esani, Etil 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilato (3,95 g, 12,07 mmoli, 43,33%) è stato ottenuto come un olio incolore limpido. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,34 (dt, J=12,3, 6,1 Hz, 1H), 4,36 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,51 (d, J=1,7 Hz, 1H), 1,42-1,30 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 320,09277, osservato 321,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,72 minuti.

Passaggio 2: acido 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilico



Una soluzione di idrossido di sodio (2,594 g, 64,85 mmoli) in acqua (20,80 mL) è stata aggiunta ad una soluzione di etil 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilato (4,16 g, 12,97 mmoli) in isopropanolo (20,8 mL) agitando a 90° C. La miscela di reazione è stata agitata a 90°C per 30 min. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (75 mL) e estratta con bicarbonato di sodio acquoso saturo (1×75 mL) e acquoso NaOH (1 N, 5×50 mL). Gli strati acquosi sono stati combinati e acidificati a pH=1 con l'aggiunta di 6 N HCl acquoso. Il precipitato bianco che si formava è stato raccolto mediante filtrazione sotto vuoto e risciacquato con 1 N HCl acquoso per fornire acido 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilico (4,2446 g, 12,89 mmoli, 99,43%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 292,06146, osservato 293,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,59 minuti.

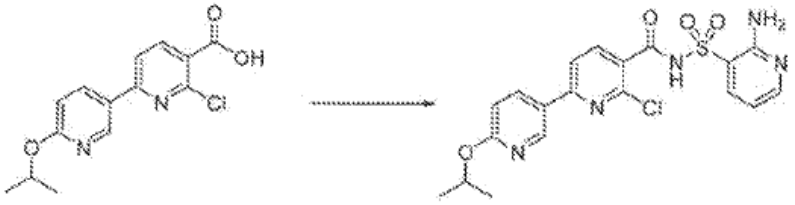
Passaggio 3: 2-amminopiridin-3-solfonammide



Ammonio idrossido (590,3 mL di 28% p/v, 4,716 moli) è stato agitato e raffreddato in un bagno di ghiaccio, 2-cloropiridin-3-solfonil cloruro (50 g, 235,8 mmoli) è stato sciolto in diclorometano (150 mL) e aggiunto a gocce alla soluzione di ammoniaca agitata per mantenere una temperatura tra 5-12°C. Al completamento dell'aggiunta, la miscela è stata agitata 1 h. L'agitazione è stata interrotta e gli strati risultanti sono stati separati, concentrato lo strato acquoso sotto vuoto per rimuovere ammoniaca risultando in un solido bianco precipitato che è stato raccolto per filtrazione e lavato con acqua. Il materiale è stato sciolto in ammonio idrossido (236,1 mL di 28% p/v, 1,886 moli) e riscaldato in un recipiente a pressione a 100°C durante la notte poi la temperatura di reazione è

stata innalzata a 150°C e agitata durante la notte. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente risultando in un precipitato poi concentrata sotto vuoto per rimuovere ammoniaca risultando in un precipitato solido bianco che è stato raccolto per filtrazione e lavato con metil terz-butil etere (100 mL) per dare 2-amminopiridin-3-solfonammide (25,73 g, 148,6 mmoli, 63,00%) ESI-MS m/z calc. 173,0259, osservato 174,0 $(M+1)^+$.

Passaggio 4: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di 2-amminopiridin-3-solfonammide (4,068 g, 23,49 mmoli) in DMF (38,50 mL) (soluzione omogenea) in un pallone a fondo tondo è stato aggiunto NaH (939,5 mg, 23,49 mmoli) in porzioni fornendo un impasto denso biancastro e una lieve esotermia da 20°C a 32°C durante l'aggiunta. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Nel frattempo, ad una soluzione di acido 2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossilico (5,5 g, 18,79 mmoli) in DMF (38,50 mL) a temperatura ambiente in un altro pallone a fondo tondo è stato lentamente aggiunto carbonildiimidazolo (3,352 g, 20,67 mmoli) in porzioni e la miscela agitata per 20 min durante i quali diventava una soluzione omogenea gialla chiara che è stata poi aggiunta alla miscela di reazione contenente la solfonammide deprotonata. Durante l'aggiunta la miscela rimaneva omogenea con una lieve esotermia a 31° C. La miscela combinata è stata agitata a temperatura ambiente fornendo una miscela omogenea arancione scura e dopo 5 min è stata lentamente aggiunta a HCl ghiacciato (93,95 mL di 1 M, 93,95 mmoli) (lieve esotermia) fornendo un pH di circa 1. La miscela forniva un precipitato e la sospensione è stata agitata per 60 min a temperatura ambiente. La miscela è stata poi filtrata e il solido è stato lavato tre volte con 50 mL di acqua. Il solido è stato poi lavato tre volte con 50 mL di isopropanolo fornendo un solido biancastro che è stato seccato all'aria per 1 h. Il solido è stato poi impastato in 50 mL di isopropanolo e il precipitato è stato filtrato e lavato tre volte con 5 mL di isopropanolo. Il solido biancastro

ottenuto è stato seccato all'aria per 2 h, poi sotto vuoto a 45°C per 48 h fornendo N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (8,0 g, 17,86 mmoli, 95,06%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=5,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,00 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,33 (ept, J=6,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J=6,2 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 447,0768, osservato 448,18 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,55 minuti.

Passaggio 5: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Una fiala dotata di ancoretta magnetica di agitazione è stata caricata con N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (147,8 mg, 0,330 mmoli), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (74,71 mg, 0,660 mmoli) e carbonato di potassio (228,0 mg, 1,65 mmoli) in DMSO (739 μL). La fiala è stata sigillata e agitata a 120°C per 16 ore poi a 140°C per 30 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con DMSO minimo e metanolo e filtrata. Il filtrato è stato purificato direttamente usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 μm dimensioni particellari) venduta da Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN, portata=50 mL/min, volume di iniezione=950 μL e temperatura di colonna=25°C) fornendo N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (25,2 mg, 0,048 mmoli, 14,6%). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,49 (s, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,25 (dd, J=7,4, 4,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,37-5,26 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,85 (dd, J=11,9, 5,5 Hz, 1H), 1,58 (d, J=10,7 Hz, 6H), 1,39 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J=6,2 Hz, 6H), 1,26 (d, J=13,3 Hz, 1H), 0,86 (t, J=6,9 Hz, 1H), 0,76 (d,

J=6,3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 524,2206, osservato 525,3 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,38 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

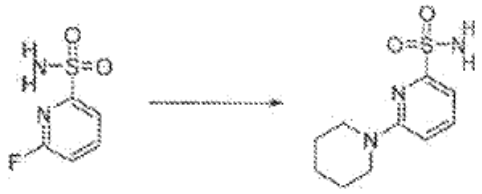
N-[(2-ammino-6-metossi-3-piridil)solfonil]-6-(6-isopropossi-3-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2692),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-2-[(4S)-3,3-dideuterio-2,2-dimetil-4-(trideuteriometil)pirrolidin-1-il]-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 1543) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-6-[6-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etossi]-3-piridil]piridin-3-carbossammide (Composto 2714)

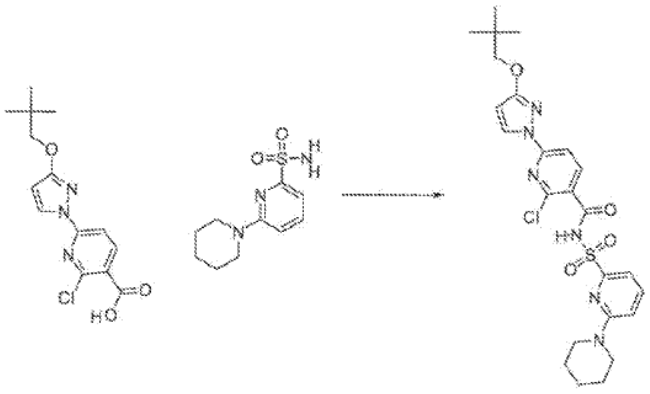
Preparazione 143: 6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[6-(1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 484)

Passaggio 1: 6-(1-piperidil)piridin-2-solfonammide



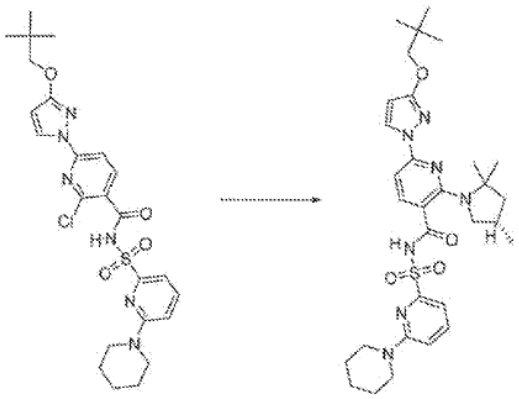
A 6-fluoro-2-piridinsolfonammide (215 mg, 1,220 mmoli) è stata aggiunta piperidina (312 mg, 362 μL, 3,66 mmoli) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C per 2,5 ore. La miscela di reazione è stata raffreddata e il solido risultante è stato seccato. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (dd, J=8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,75 (d, J=5,5 Hz, 3H), 1,61 (p, J=3,4, 2,9 Hz, 2H), 1,54 (dd, J=7,0, 3,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 4H). ESI-MS m/z osservato 242,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,45 minuti.

Passaggio 2: 2-cloro-6-(3-(neopentilossi)-1H-pirazol-1-il)-N-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-il)solfonil)nicotinammide



Ad acido 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]piridin-3-carbossilico (100 mg, 0,323 mmoli) in DMF (0,6 mL) a temperatura ambiente è stato aggiunto carbonil diimidazolo (78,5 mg, 0,484 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata per 40 minuti. Separatamente 6-(1-piperidil)piridin-2-solfonammide (93,5 mg, 0,387 mmoli) in DMF (0,6 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con sodio idruro (15,5 mg, 0,387 mmoli) e agitata per 10 min e poi a temperatura ambiente per 30 min. Le miscele di reazione sono state poi combinate e agitate a temperatura ambiente per 30 min. La miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acido acetico (194 mg, 184 µL, 3,23 mmoli) è stato aggiunto seguito da HCL (269 µL di 6 M, 1,61 mmoli) e la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (5 mL) e gli strati sono stati separati. Le fasi organiche sono state seccate e concentrate a pressione ridotta per dare un residuo che è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice e eluita con 0-14% MeOH-DCM per dare 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[6-(1-piperidil)-2-piridil]solfonil]piridin-3-carbossammide (158 mg, 82%) ESI-MS m/z osservato 533,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,89 minuti (1 min); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,44-8,38 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,22 (t, J=2,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J=1,2 Hz, 2H), 3,59 (t, J=5,4 Hz, 3H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,53 (td, J=10,2, 4,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

Passaggio 3: 6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[6-(1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 484)



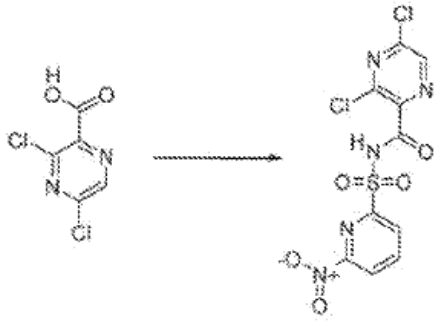
Una miscela di 2-cloro-6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[6-(1-piperidil)-2-piridil]solfonil]piridin-3-carbossammide (140 mg, 0,223 mmoli), carbonato di potassio (185 mg, 1,34 mmoli) e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (sale di HCl) (75 mg, 0,501 mmoli) in DMSO (744 µL) è stata riscaldata a 150°C per 5 h. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con EtOAc e gli strati acquoso e organico sono stati separati. Le fasi organiche sono state lavate con salamoia, seccate, concentrate a pressione ridotta e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-15% MeOH-DCM per dare 6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[6-(1-piperidil)-2-piridil]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 484) (38 mg, 28%). ESI-MS m/z calc 609,31, osservato 610,1 $(M+1)^+$; tempo di ritenzione 2,1 min (corsa di 3 minuti); 1H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 8,25 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J=8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,5, 6,5 Hz, 2H), 5,99 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,63 (q, J=6,1, 5,3 Hz, 4H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,26 (d, J=10,4 Hz, 1H), 1,90 (dd, J=11,9, 5,6 Hz, 1H), 1,68 (q, J=5,1, 4,7 Hz, 2H), 1,61 (d, J=5,3 Hz, 10H), 1,47 (t, J=12,2 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3H).

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

6-[3-(2,2-dimetilpropossi)pirazol-1-il]-N-[[2-(1-piperidil)-3-piridil]solfonil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2670)

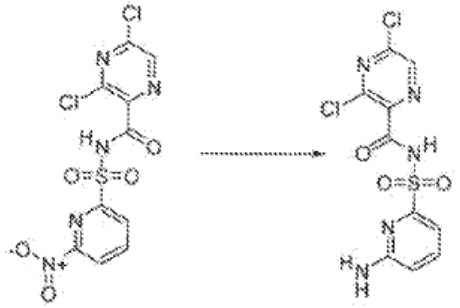
Preparazione 144: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide (Composto 2673)

Passaggio 1: 3,5-dicloro-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]pirazin-2-carbossammide



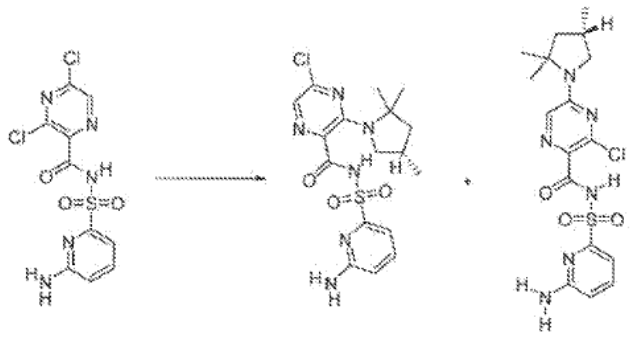
Ad una miscela eterogenea agitata di acido 3,5-dicloropirazin-2-carbossilico (2,21 g, 11,5 mmoli) in CH_2Cl_2 anidro (20 mL), tionil cloruro (7,5 mL, 103 mmoli) è stato aggiunto sotto un'atmosfera di azoto, seguito da DMF anidra (30 mg, 0,41 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata evaporata, sciolta in CH_2Cl_2 (40 mL) e aggiunta a gocce ad una soluzione di 6-nitropiridin-2-solfonammide (2,32 g, 11,5 mmoli) con trietilammina (8,5 mL, 61,0 mmoli) a 0°C, agitata durante la notte (24 h) lasciandola riscaldare a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato ripartito tra CH_2Cl_2 (10 mL) e ghiaccio-acqua (200 mL) e acidificata con 2 M HCl a pH di circa 4,0. Il solido risultante è stato filtrato, gli strati separati e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 (3×50 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate in sequenza con 1N HCl, soluzione satura di cloruro di sodio poi seccate su solfato di sodio, filtrate e evaporate a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante triturazione con diclorometano (10 mL), filtrazione ed essiccazione per dare 3,5-dicloro-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]pirazin-2-carbossammide (2,90 g, 67%) come un solido bianco. ESI-MS m/z calc. 376,93884, osservato 378,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,6 minuti.

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3,5-dicloro-pirazin-2-carbossammide



Ad una soluzione di 3,5-dicloro-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]pirazin-2-carbossammide (830 mg, 2,20 mmoli) in THF (8 mL) e EtOH (4 mL), ferro (Fe) in polvere (613 mg, 11,0 mmoli) è stato aggiunto, seguito da HCl (6 N) (1,8 mL di 6,0 M, 10,80 mmoli). La miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C per 15 min. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con EtOAc (50 mL) e lavato con NaOH (4 mL, 1 N). Gli strati sono stati filtrati nuovamente e lo strato acquoso è stato acidificato a pH 2 con l'aggiunta di 1 N HCl (aq) e estratto con EtOAc (2×50 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato da mediante cromatografia su colonna di gel di silice usando 0-20% MeOH in CH_2Cl_2 come eluente per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3,5-dicloro-pirazin-2-carbossammide (404 mg, 53%) ESI-MS m/z calc. 346,96466, osservato 348,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,53 minuti.

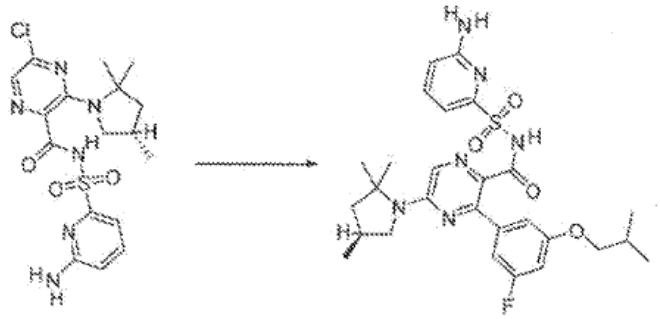
Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-3-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide e (S)—N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-3-cloro-5-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)pirazin-2-carbossammide



Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3,5-dicloro-pirazin-2-carbossammide (36 mg, 0,10 mmoli)

in DMSO (142 µL), DIEA (90 µL, 0,52 mmoli) e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (32 mg, 0,26 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata agitata per 6 ore a 85° C. La reazione raffreddata è stata purificata tramite metodo di HPLC in fase inversa-MS usando un gradiente duplice eseguito da 15-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=acetonitrile) per ottenere una miscela di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-3-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide e (S)—N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-3-cloro-5-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)pirazin-2-carbossammide (28 mg, 64%) ESI-MS m/z calc. 424,10843, osservato 425,2 $(M+1)^+$.

Passaggio 4: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide (Composto 2673)

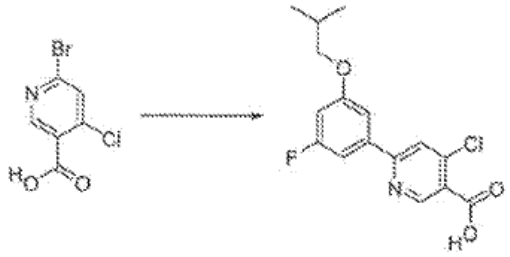


Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-cloro-3-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide (S)—N-((6-amminopiridin-2-il)solfonil)-3-cloro-5-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)pirazin-2-carbossammide (60 mg, 0,14 mmoli) e acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (60 mg, 0,28 mmoli) in diossano (3,0 mL) sono stati aggiunti H_2O (1,0 mL), K_2CO_3 (78 mg, 0,56 mmoli) e bis(2-difenilfosfanilciclopenta-2,4-dien-1-il)ferro; dicloropalladio $[Cl_2Pd(dppf).CH_2Cl_2]$(8 mg, 0,011 mmoli). Azoto è stato fatto gorgogliare per 5 min e la miscela di reazione è stata sigillata e agitata a 120°C sotto radiazione di microonde per 30 min. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente, filtrata attraverso e purificata tramite HPLC in fase inversa-MS (usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 30-99% fase mobile B in 30,0 minuti; fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN) per fornire N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-3-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-5-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]pirazin-2-carbossammide (Composto 2673) (5,7 mg, 6%)

come solido biancastro. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,83 (t, J=9,1 Hz, 1H), 3,74 (d, J=6,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J=10,4 Hz, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,02 (dd, J=12,8, 6,3 Hz, 2H), 1,61 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 556,2268, osservato 557,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,15 minuti.

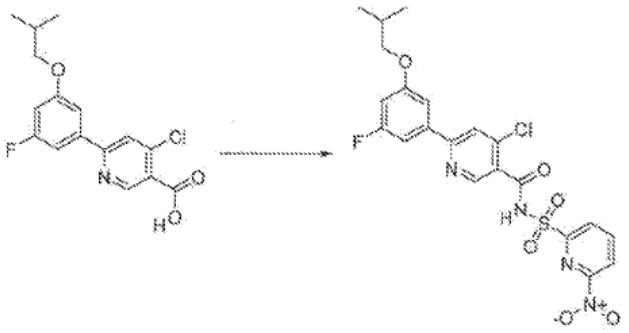
Preparazione 145: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2679)

Passaggio 1: acido 4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico



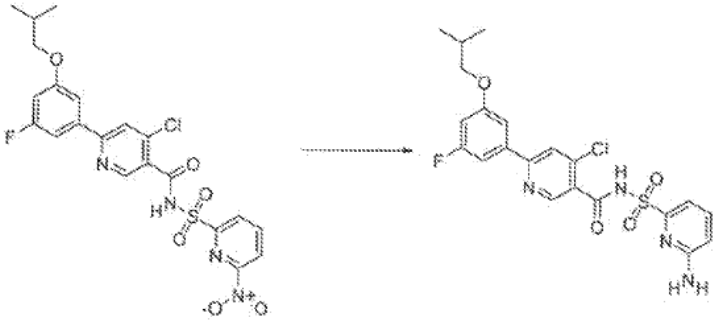
Ad acido 6-bromo-4-cloro-piridin-3-carbossilico (205 mg, 0,865 mmoli), acido (3-fluoro-5-isobutossi-fenil)boronico (184 mg, 0,865 mmoli), e palladio;trifenilfosfano (30,0 mg, 0,0260 mmoli) in diossano (4 mL) è stata aggiunta soluzione di carbonato di potassio (1,73 mL di 2 M, 3,46 mmoli) sotto un'atmosfera di azoto e la miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 10 h. La miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta, ripartita tra acqua (15 mL) e EtOAc (15 mL). Lo strato acquoso è stato acidificato con HCl e lavato con EtOAc (3×15 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (1×25 mL), seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il solido ottenuto è stato lavato con esani per dare acido 4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (232 mg, 83%) come un solido fulvo. ESI-MS m/z calc. 323,07245, osservato 324,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,74 minuti.

Passaggio 2: 4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide



Acido 4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossilico (104 mg, 0,32 mmoli) e $SOCl_2$ (190 mg, 116 µL, 1,60 mmoli) con una goccia di DMF è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Le sostanze volatili sono state rimosse a pressione ridotta. In un altro pallone, 6-nitropiridin-2-solfonammide (65 mg, 0,32 mmoli) e TEA (97 mg, 134 µL, 0,96 mmoli) in DCM (1,2 mL) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio-acqua. Una soluzione del cloruro acilico generata in DCM è stata aggiunta lentamente. La miscela di reazione è stata agitata in bagno di ghiaccio-acqua e lasciata raggiungere temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con DCM, lavata con 1N HCl, $NaHCO_3$ saturo, e salamoia. Le fasi organiche sono state separate e seccate su solfato di sodio e evaporate a pressione ridotta per dare 4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (157 mg, 97%) ESI-MS m/z calc. 508,06195, osservato 509,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,74 minuti.

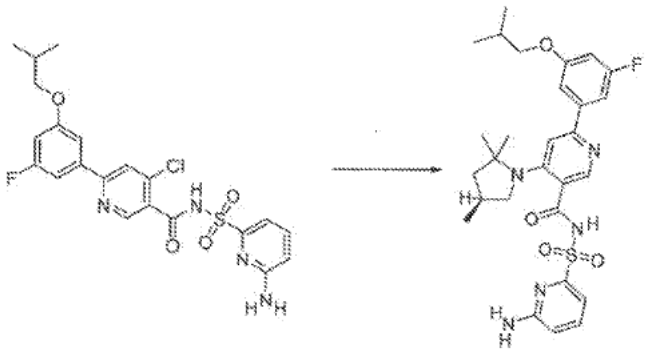
Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-N-[(6-nitro-2-piridil)solfonil]piridin-3-carbossammide (123 mg, 0,242 mmoli) è stata sciolta in THF (615 µL) e EtOH (615 µL). Fe in polvere (135 mg, 2,42 mmoli) con HCl (80,6 µL di 6 M, 0,483 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 10 min. Dopo aver

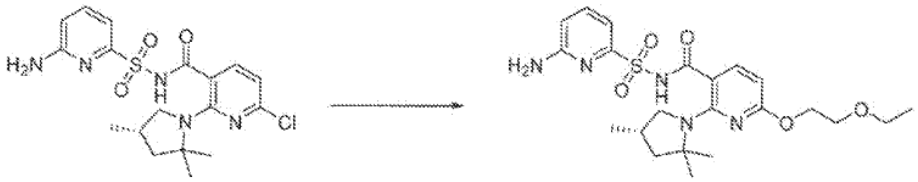
raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata, il filtrato è stato diluito con EtOAc e lavato con NaOH (4 mL, 1 N). Gli strati sono stati filtrati nuovamente e lo strato acquoso è stato acidificato a pH 2 con l'aggiunta di HCl acquoso e estratto con EtOAc (1×8 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (61 mg, 53%) come una polvere gialla. ESI-MS m/z calc. 478,08777, osservato 479,1 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,69 minuti.

Passaggio 4: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2679)



Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-4-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (24 mg, 0,050 mmoli) in DMSO (0,1 mL) è stato aggiunto CsF (23 mg, 0,15 mmoli) e (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (27 mg, 0,15 mmoli). La miscela di reazione è stata sigillata e agitata a 120°C durante la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata, diluita con DMSO e purificata tramite HPLC/MS utilizzando un gradiente di 1-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-4-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2679) (5 mg, 19%). ESI-MS m/z calc. 555,23157, osservato 556,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,47 minuti.

Preparazione 146: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossietossi)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2678)



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 852) (25 mg, 0,059 mmoli), 2-etossietanolo (53 mg, 57 μL, 0,59 mmoli), NaH (7,0 mg, 0,29 mmoli), e scandio(3^+) trifluorometansolfonato (2,9 mg, 0,0058 mmoli) sono stati sciolti in DMSO (0,5 mL) e riscaldati a 120°C per 8 h. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e una soluzione 1N aq di HCl. Le fasi organiche sono state separate, lavate con salamoia, seccate su solfato di sodio e evaporate a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con 0-100% etil acetato in esani per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(2-etossietossi)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2678) (7 mg, 25%) ESI-MS m/z calc. 477,2046, osservato 478,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,25 minuti.

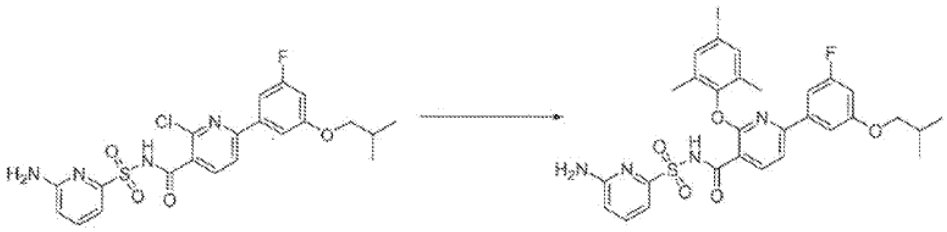
I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-metossi-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2704),

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(2-etossietossi)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2705) e

N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-[2-(2-etossietossi)etossi]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2706).

Preparazione 147: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-iodo-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 2671)



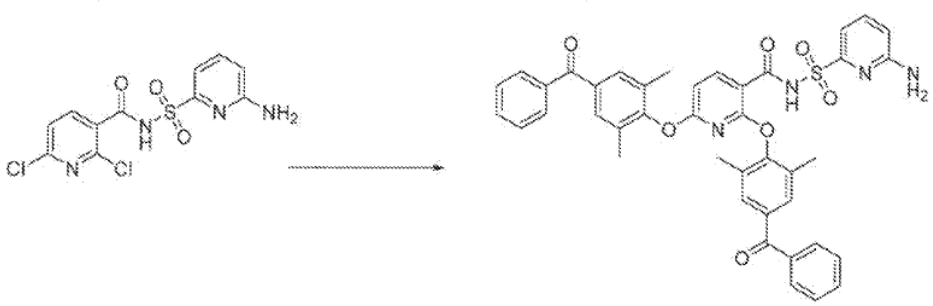
A N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (69 mg, 0,14 mmoli) e 4-iodo-2,6-dimetil-fenolo (71 mg, 0,29 mmoli) in NMP (4 mL) è stato aggiunto NaH (17 mg, 0,43 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata per 5 min a rt poi agitata a 150°C per 2 h. La miscela di reazione è stata spenta con soluzione di NH_4Cl, il miscuglio grezzo purificato mediante cromatografia su colonna in fase inversa di gel di silice usando 10-100% ACN in acqua (TFA modificatore) come eluente per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-iodo-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 2671) (8 mg, 7%). 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,47 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,63 (dt, J=10,3, 2,2 Hz, 1H), 3,56 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 6H), 1,01 (t, J=6,6 Hz, 6H), 0,85 (t, J=6,7 Hz, 3H), 0,47 (s, 1H). ESI-MS m/z osservato 691,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,83 minuti

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-benzoil-2,6-dimetil-fenossi)-6-(6-isopropossi-3-piridil)piridin-3-carbossammide (Composto 2715) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(4-benzoil-2,6-dimetil-fenossi)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 2669),

Preparazione 148: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-bis(4-benzoil-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 970)

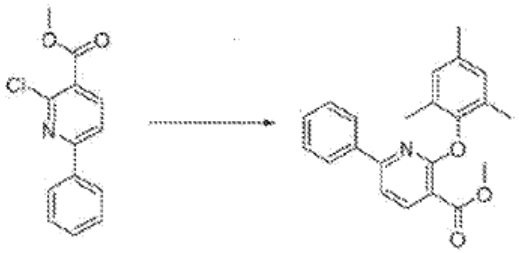


A N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-dicloro-piridin-3-carbossammide (487 mg, 1,40 mmoli) in DMF (4 mL) è stato aggiunto (4-idrossi-3,5-dimetil-fenil)-fenil-metanone (390 mg, 1,57 mmoli) e NaH (140,3 mg, 3,508 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a rt per 20 min, poi 150°C per 1 hr. La miscela grezza purificata

mediante cromatografia su colonna in fase inversa di gel di silice usando 0-80% ACN in Acqua (TFA modificatore) come eluente, poi ancora purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 30-100% EtOAc in eptano per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2,6-bis(4-benzoil-2,6-dimetil-fenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 970) (51 mg, 4%). 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,24 (dd, J=15,6, 8,2 Hz, 1H), 7,80-7,66 (m, 1H), 7,66-7,39 (m, 10H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,74 (t, J=10,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 1,92 (d, J=1,9 Hz, 12H); ESI-MS m/z osservato 727,5 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,68 minuti (corsa di 4 min).

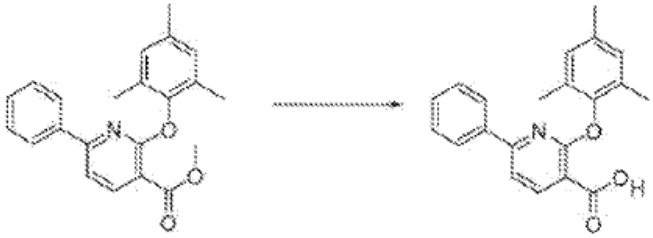
Preparazione 149: N-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 698)

Passaggio 1: Metil 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato



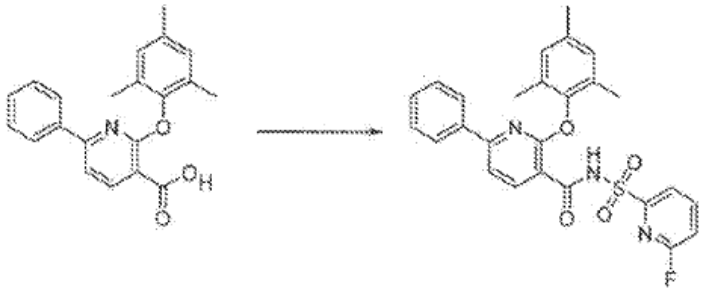
Una miscela di metil 2-cloro-6-fenil-piridin-3-carbossilato (224 mg, 0,904 mmoli), 2,4,6-trimetilfenolo (123 mg, 0,904 mmoli), cesio carbonato (295 mg, 0,904 mmoli) e DMF (3,14 mL) è stata riscaldata a 80°C durante la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente prima di essere ripartita tra etil acetato e 1N HCl. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (2×). Le fasi organiche combinate sono state lavate con salamoia, seccate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate a pressione ridotta. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su colonna (0-25% etil acetato/esani) per dare metil 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (250 mg, 71%). ESI-MS m/z calc. 347,15213, osservato 348,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,28 minuti (corsa di 3 minuti).

Passaggio 2: acido 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico



Metil 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilato (562 mg, 1,62 mmoli) è stato sciolto in metanolo (8 mL): THF (3 mL) e NaOH (8,09 mL di 1 M, 8,09 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 3 h. La miscela di reazione è stata versata in ghiaccio e acidificata con 6M HCl. Il risultante solido bianco è stato raccolto e poi sciolto in metanolo e evaporato a pressione ridotta per dare acido 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (466 mg, 86%) ESI-MS m/z calc. 333,1365, osservato 334,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 0,74 minuti.

Passaggio 3: N-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 698)



Ad acido 6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossilico (150 mg, 0,450 mmoli), HATU (171 mg, 0,450 mmoli), DMF (1,5 mL), e trietilammina (137 mg, 188 µL, 1,35 mmoli) è stato aggiunto 6-fluoropiridin-2-solfonammide (79,3 mg, 0,450 mmoli) e la miscela di reazione è stata lasciata agitare a 65°C per 1 h. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata tramite HPLC (1%-99%) ACN:H_2O con 0,1% HCl come modificatore per dare N-[(6-fluoro-2-piridil)solfonil]-6-fenil-2-(2,4,6-trimetilfenossi)piridin-3-carbossammide (Composto 698) (79 mg, 36%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (q, J=7,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=7,5, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,59 (dd, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (ddt, J=5,5, 3,8, 2,2 Hz, 3H), 6,94 (s, 2-

fluoropiridin-), 2,28 (s, 3H), 2,01 (s, 679). ESI-MS m/z calc. 4911315, osservato 492,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,19 minuti.

Preparazione 150: (S)-2,2-dimetil-4-(metil-d_3)pirrolidina-3,3-d_2

Passaggio 1: Metil-d_3 4-metil-2-metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2



Un pallone a fondo tondo a tre colli da 500 ml equipaggiato con un'ancoretta di agitazione magnetica, una linea di azoto e una termocoppia J-Kem con mantello riscaldante è stata caricata con 2-nitropropano (34,3 g, 385 mmoli) e d_8-metil metacrilato (50 g, 462 mmoli) è stata agitata a temperatura ambiente quando 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (1,47 g, 9,63 mmoli) è stato aggiunto in una porzione. La soluzione di reazione mostrava esotermia da 20 fino a circa 40°C ed è stata lasciata agitare senza riscaldamento o raffreddamento per 16 h. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 4 h. La miscela di reazione è stata diluita con MTBE (170 mL), lavata con 1 M HCl (15 mL), seccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a pressione ridotta per dare metil-d_3 4-metil-2-(metil-d_3)-4-nitropentanoato-3,3-d_2 come un olio giallo chiaro (75 g, 99%), che è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione.

Passaggio 2: Metil-d3 (S)-4-metil-2-(metil-d3)-4-nitropentanoato-3,3-d2



Un pallone a fondo tondo a tre colli da 5 L equipaggiato un agitatore meccanico, una linea di azoto e una termocoppia J-Kem con mantello riscaldante è stato caricato con metil-d3 4-metil-2-(metil-d3)-4-nitropentanoato-3,3-d2 (75 g, 380 mmoli) e pH 7,5 tampone Na-fosfato a 0,8 M (2000 mL). A questo è stata aggiunta lipasi da Rhizomucor miehei (Sigma L4277, palatase da Novozymes) (37,5 mL) e agitata a 30°C per 25 h. La miscela di reazione è stata estratta due volte con MTBE (1 L ogni volta). Le fasi organiche combinate sono state lavate con $NaHCO_3$ (5 vol) due volte, salamoia (5 vol), seccate su solfato di sodio e concentrate sotto vuoto

per dare metil-d3 (S)-4-metil-2-(metil-d3)-4-nitropentanoato-3,3-d2 come un olio giallo chiaro (32,5 g, 43% di resa).

Passaggio 3: (S)-5,5-dimetil-3-(metil-d3)pirrolidin-2-one-4,4-d2



Un recipiente ad alta pressione (flacone di agitazione Parr, 500 mL) è stato spurgato e mantenuto sotto N_2. Il recipiente è stato caricato in sequenza con Raney®2800 Ni risciacquato con acqua d.i. (3×) (6,1 g), metil-d3 (S)-4-metil-2-(metil-d3)-4-nitropentanoato-3,3-d2 (32,5 g, 165 mmoli) e EtOH (290 mL). Il recipiente è stato sigillato e evacuato/riempito con N_2 (3×). Senza agitazione, il recipiente è stato poi evacuato e riempito con H_2 (30 psi). Il flacone di Parr è stato agitato riscaldando la miscela di reazione a 60°C, e la pressione di idrogeno è stata mantenuta a 30 psi per 8 ore. Il recipiente è stato evacuato/riempito con N_2 (3×) e il catalizzatore/Celite sono stati rimossi mediante filtrazione sotto vuoto (panello di Celite; copertura di N_2). Il pallone/panello di filtrazione è stato lavato con EtOH (3×50 mL). Il filtrato e i lavaggi sono stati combinati e concentrati sotto vuoto per dare (S)-5,5-dimetil-3-(metil-d3)pirrolidin-2-one-4,4-d2 (20 g, 92%) come solido bianco.

Passaggio 4: (S)-2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidina-3,3-d2

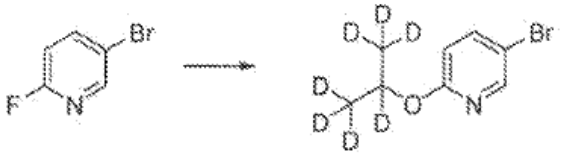


Un pallone a fondo tondo da 1 L a tre colli equipaggiato con un agitatore meccanico, una linea di azoto e una termocoppia J-Kem è stata caricata con pastiglie di LAH (7,6 g, 202 mmoli) in THF (80 mL). Una soluzione di (S)-5,5-dimetil-3-(metil-d3)pirrolidin-2-one-4,4-d2 (20 g, 151 mmoli) in THF (120 mL) è stata aggiunta alla sospensione in 30 minuti lasciando che la temperatura di reazione salisse a circa 60° C. La temperatura di reazione è stata aumentata fino quasi a riflusso (-68°C) e mantenuta per 16 h. La miscela di reazione è stata raffreddata al di sotto di 40°C e diluita con MTBE (200 mL). La miscela di reazione è stata spenta cautamente

con aggiunta a gocce di una soluzione acquosa satura di Na_2SO_4 (1 vol) in 2 h. Dopo il completamento dell'aggiunta, la miscela di reazione è stata raffreddata a RT. Il solido è stato rimosso per filtrazione (panello di Celite) e lavato con EtOAc (4 vol). Con raffreddamento esterno e copertura di N_2, il filtrato e i lavaggi sono stati combinati e trattati con aggiunta a gocce di 4 M HCl anidro in diossano (1 equiv.) mantenendo la temperatura al di sotto di 20°C. Dopo che l'aggiunta era completa (20 min), la risultante sospensione è stata concentrata a pressione ridotta a 45° C. La sospensione è stata nuovamente riempita con eptani (4 vol) due volte durante la concentrazione. La sospensione è stata raffreddata al di sotto di 30°C quando il solido è stato raccolto per filtrazione sotto una copertura di N_2. Il solido è stato seccato sotto alto vuoto a 45°C per dare (S)-2,2-dimetil-4-(metil-d3)pirrolidina-3,3-d2 (17,5 g, 75%) come un solido cristallino bianco.

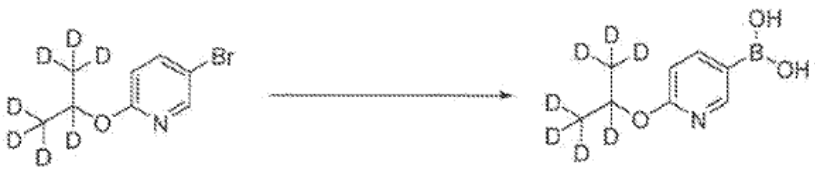
Preparazione 151: acido (6-((propan-2-il-d7)ossi)piridin-3-il)boronico

Passaggio 1: 5-bromo-2-((propan-2-il-d7)ossi)piridina



A NaH (245 g, 10,2 mmoli) impastato in DMF (7 mL) è stato aggiunto d7-IPA (610 mg, 9,09 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata per 30 min a temperatura ambiente. 5-bromo-2-fluoropiridina (1,00 g, 5,68 mmoli) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C per 2,5 h, poi un'altra aliquota di NaH (40 mg) e d7-IPA (0,07 mL) è stata aggiunta. Dopo altre 2 h di riscaldamento, la miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Acqua (21 mL), seguita da MTBE (14 mL) è stata aggiunta, e dopo aver agitato, gli strati sono stati separati. Lo strato organico è stato lavato con acqua (14 mL), seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato per dare 5-bromo-2-((propan-2-il-d7)ossi)piridina. 1H NMR (400 mHz) δ 8,17 (m, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=8,8, 0,7 Hz, 1H).

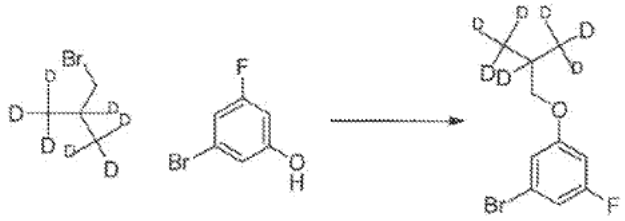
Passaggio 2: acido (6-((propan-2-il-d7)ossi)piridin-3-il)boronico



Una miscela di 5-bromo-2-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etossi]piridina (1,24 g, 5,00 mmoli), bis(pinacolato)diboro (1,52 g, 6,00 mmoli), KOAc (1,47 g, 15,0 mmoli), Pd(OAc)2 (44,9 mg, 0,20 mmoli), X-Phos (119 mg, 0,25 mmoli) in 2-MeTHF (11 mL) è stata riscaldata a 80°C per 2,5 h sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare, poi acqua (8 mL) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata filtrata attraverso panello di Celite lavando con 2-MeTHF (2×5 mL). Gli strati sono stati separati e lo strato organico seccate su solfato di sodio, filtrato, e concentrata a pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato sciolto in 2-MeTHF (12 mL), 10% aq p/v NaOH è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata. Gli strati sono stati separati, lo strato acquoso è stato acidificato a pH 5 con conc HCl e agitato con 2-MeTHF (12 mL), poi separato, lo strato organico seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta per dare acido (6-((propan-2-il-d7)ossi)piridin-3-il)boronico.

Preparazione 152: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2708)

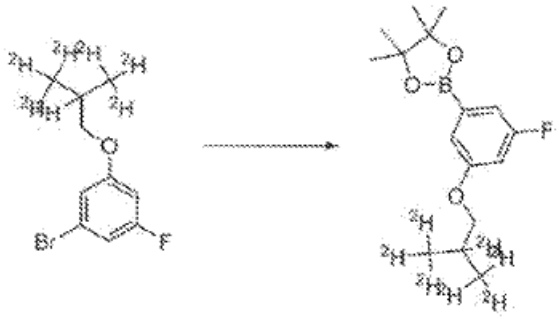
Passaggio 1: 1-bromo-3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]benzene



A 3-bromo-5-fluoro-fenolo (6,00 g, 31,41 mmoli) in DMF (60 mL) è stato lentamente aggiunto NaH (1,38 g, 34,55 mmoli) e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 min. Alla miscela è stato aggiunto NaI (1,18 g, 7,85 mmoli), seguito da 2-(bromometil)-1,1,1,2,3,3,3-eptadeuterio-propano (5,05 g, 34,55 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 6 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e lentamente spenta con acqua (120 mL). La miscela di reazione è stata estratta con EtOAc

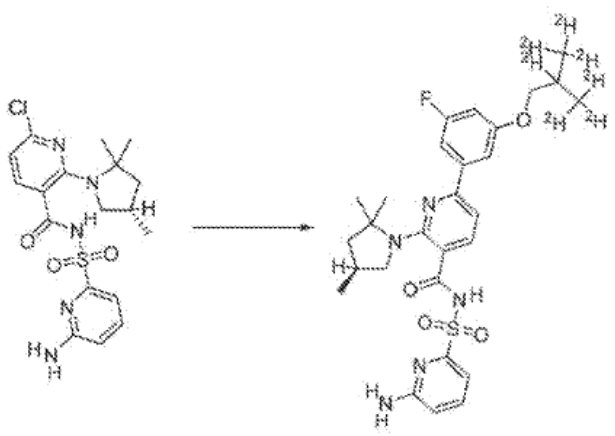
(240 mL) e la fase organica separata. La fase organica è stata lavata con salamoia, seccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata sotto vuoto. L'olio giallo grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-100% EtOAc/esani per dare 1-bromo-3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]benzene (6,8 g, 85%). 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 6,90-6,77 (m, 2H), 6,55 (dt, J=10,7, 2,2 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 2H).

Passaggio 2: 2-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano



Al 1-bromo-3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]benzene (10,8 g, 42,50 mmoli) in diossano (162 mL) è stato aggiunto bis(dipinacolato)diboro (16,2 g, 63,75 mmoli) e KOAc (12,5 g, 127,5 mmoli) e la miscela di reazione è stata spurgata con N_2 per 20 min. Alla miscela di reazione è stato aggiunto $PdCl_2(dppf)_2.CH_2Cl_2$ (1,74 g, 2,13 mmoli) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e filtrata attraverso celite e concentrata sotto vuoto per dare un olio scuro. Il materiale è stato purificato usando cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-100% EtOAc/esani per dare 2-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (8,92 g, 70%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,99 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,29 (s, 12H).

Passaggio 3: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2708)



A N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 852) (1,4 g, 3,3 mmoli) in 1-propanolo (14 mL) e acqua (4,2 mL) è stato lentamente aggiunto K_2CO_3 (1,4 g, 9,9 mmoli), seguito da 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-ide; 3-cloropiridina; palladio(2+); dicloruro (45 mg, 0,06 mmoli) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C. Alla miscela di reazione è stata lentamente aggiunto 2-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolano (1,2 g, 4,1 mmoli) in 1-propanolo (2,8 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 80°C per 19 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e lentamente aggiunta ad acqua (80 mL) contenente HCl (20 mL di 1 M, 19,8 mmoli). La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (100 mL) e la fase organica separata. La fase organica è stata lavata con salamoia, seccata in $MgSO_4$, filtrata su celite e concentrata sotto vuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con 0-10% MeOH/DCM, poi mediante cromatografia su colonna in fase inversa eluendo con 5-100% ACN/Acqua per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2708) (495 mg, 27%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,46 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,40 (dt, J=10,0, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J=10,7, 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,76-2,54 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,88 (dd, J=11,9, 5,7 Hz, 1H), 1,60 (d, J=5,7 Hz, 6H), 1,42 (t, J=12,1 Hz, 1H), 0,88 (d, J=6,2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 562,2755, osservato 563,36.

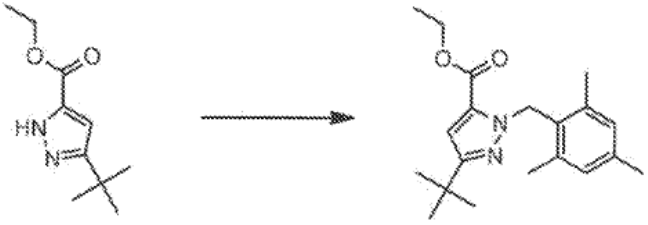
(M+1)+; Tempo di ritenzione: 2,73 minuti.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-6-[3-fluoro-5-[2,3,3,3-tetradeuterio-2-(trideuteriometil)propossi]fenil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 2713).

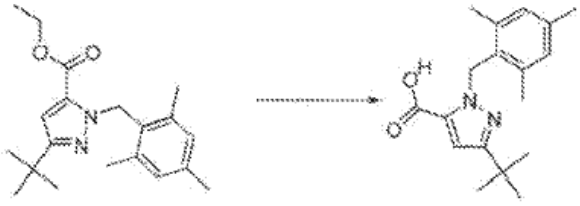
Preparazione 153: 5-terz-butil-N-(2-cianofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 266)

Passaggio 1: Etil 3-(terz-butil)-1-(2,4,6-trimetilbenzil)-1H-pirazolo-5-carbossilato



Una miscela di etil 5-terz-butil-4H-pirazolo-3-carbossilato (0,5 g, 2,5 mmoli), 2-(bromometil)-1,3,5-trimetil-benzene (0,5 g, 2,5 mmoli), e K_2CO_3 (0,7 g, 5,1 mmoli) in DMF (5 mL) è stata riscaldata a 80°C durante la notte. Altre aliquote di 2-(bromometil)-1,3,5-trimetil-benzene (200 mg) e K_2CO_3 (0,7 g, 5,1 mmoli) sono state aggiunte e la temperatura è stata aumentata a 85° C. La miscela di reazione è stata riscaldata durante la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata, acqua (20 ml) è stata aggiunta e estratta con etil acetato (2×50 ml). Gli strati organici sono stati seccati su Na_2SO_4, concentrati sotto vuoto, e purificati mediante cromatografia su colonna di gel di silice.

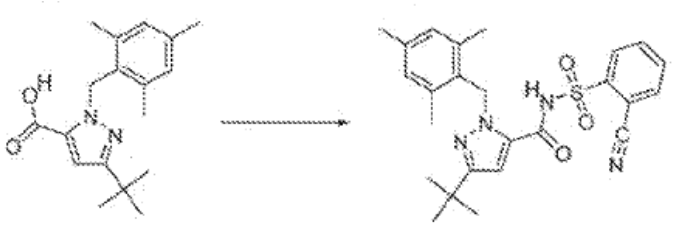
Passaggio 2: acido 5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico



Una soluzione di etil 5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilato (2,0 g, 6,0 mmoli) e idrossido di sodio (1,9 g, 48 mmoli) in THF (10 mL) e acqua (10 mL) è stata agitata a 60°C per 17 ore. La

miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e acidificata con 1 M acido cloridrico. Il precipitato bianco è stato filtrato, lavato con acqua, e seccato sotto vuoto per dare acido 5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (1,7 g, 96%) come una polvere bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6,92-6,77 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,25 (dd, J=23,8, 13,5 Hz, 9H), 1,13 (d, J=10,4 Hz, 9H). ESI-MS m/z calc. 300,18378, osservato 301,0 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,06 minuti.

Passaggio 3: 5-terz-butil-N-(2-cianofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 266)



Acido 5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (30 mg, 0,1 mmoli), 2-cianobenzensolfonammide (18 mg, 0,1 mmoli), HATU (38 mg, 0,1 mmoli) e DIEA (39 mg, 52 µL, 0,3 mmoli) sono stati combinati in DMF (1,5 mL) e riscaldati a 60°C per 16 h. La miscela di reazione è stata filtrata e purificata mediante HPLC/MS utilizzando un gradiente di 1-99% acetonitrile in 5 mM aq HCl per ottenere 5-terz-butil-N-(2-cianofenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 266) (11 mg, 24%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (dd, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (td, J=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (td, J=7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,16 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 464,1882, osservato 465,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,29 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[1-(2,4,6-trimetilfenil)etil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 201),

N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 35),

5-terz-butil-N-[3-(dimetilammino)fenil]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 270),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,4,6-triclorofenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 303),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(4-terz-butil-2,6-dimetil-fenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 156),
N-(benzensolfonil)-5-[4-(difluorometil)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 119),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 189),
5-terz-butil-N-[3-(dimetilammino)-2-metil-fenil]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 104),
N-(3-ammino-2-metil-fenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 123),
5-terz-butil-N-(1-metilindol-7-il)solfonil-2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 276),
5-terz-butil-N-(m-tolilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 80),
5-terz-butil-N-(5-chinolilsolfonil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 352),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,3,5,6-tetrametilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 317),
5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-N-(2-tienilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 77),
N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,4,6-triclorofenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 145),
5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-N-(2-metossi-3-metil-fenil)solfonil-pirazolo-3-carbossammide (Composto 59),
N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-(1-naftilmetil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 328),
5-terz-butil-N-[3-(metilammino)fenil]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 249),
5-terz-butil-N-[1-(2-idrossietil)indol-4-il]solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide

(Composto 188),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-4-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 20),

5-terz-butil-N-(3-idrossifenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 84),

5-terz-butil-N-(1-metilimidazol-4-il)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 1568),

N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(3-pirrol-1-ilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 108),

5-terz-butil-N-(1H-indol-4-ilsolfonil)-2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 60),

N-(3-acetilfenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 332),

N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[[5-metil-2-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 304),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 239),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[1-(o-tolil)etil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 342),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-terz-butil-4-metil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 356),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-(1-cicloesiletil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 287),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-(1-fenilpropil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 165),

5-terz-butil-N-(4-idrossifenil)solfonil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 269),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-(1-metilciclopropil)-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 158),

N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 98),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 185),

N-(3-amminofenil)solfonil-5-isobutil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 167),
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 173),
N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[2-(2-metossifenil)etil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 157),
5-terz-butil-N-[(3-metossi-2-piridil)solfonil]-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 44),
N-(3-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-(1-naftilmetil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 295),
5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-N-(2-fluorofenil)solfonil-pirazolo-3-carbossammide (Composto 57),
N-(4-amminofenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 81),
5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-N-(1H-indazol-4-ilsolfonil)pirazolo-3-carbossammide (Composto 86),
N-(3-ammino-4-fluoro-fenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 150),
5-terz-butil-N-(2,6-difluorofenil)solfonil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 170),
5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-N-(1-metilindol-4-il)solfonil-pirazolo-3-carbossammide (Composto 210),
5-terz-butil-N-(2,3-diidrobenzofuran-7-ilsolfonil)-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 211),
N-(benzensolfonil)-5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 257),
N-(3-ammino-4-metil-fenil)solfonil-5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossammide (Composto 312) e
N-(3-amminofenil)solfonil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]benzimidazolo-2-carbossammide (Composto 71).

Preparazione 154: (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one

Passaggio 1: Metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato



THF (4,5 L) è stato aggiunto a un reattore di vetro da 20 L e agitato sotto un'atmosfera di azoto a temperatura

ambiente. 2-Nitropropano (1,5 kg) e DBU (1,282 kg, 0,5 equiv.) sono stati poi caricati nel reattore (osservato immediato colore giallo) e la temperatura della camicia è stata aumentata a 50°C. Una volta che il contenuto del reattore era vicino a 50°C, metil metacrilato (1,854 kg, 1,1 equiv.) è stato aggiunto lentamente in 100 minuti. La temperatura di reazione è stata mantenuta a vicino a 50°C con completamento della reazione raggiunto a 21 h. Durante il corso della reazione, è stato osservato un cambiamento di colore da giallo a verde cupo. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto poi trasferita nuovamente al reattore e diluita con MTBE (14 L), 2 M HCl (7,5 L) è stato aggiunto e questo è stato agitato per 5 minuti poi lasciato sedimentare. Erano visibili due strati trasparenti - una fase acquosa inferiore e una fase organica verde superiore. La fase acquosa è stata rimossa e l'organica è stata agitata nuovamente con 2 M HCl (3 L). Dopo separazione, i lavaggi di HCl sono stati ricombinati e agitati con MTBE (3 L) per 5 minuti. L'acquoso è stato rimosso e tutte le fasi organiche sono state combinate nel reattore e agitate con acqua (3 L) per 5 minuti. Dopo separazione, le fasi organiche sono state concentrate sotto vuoto per dare un olio mobile verde torbido che è stato seccato con $MgSO_4$ e filtrato per dare metil-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato racemico (3,16 kg) come un olio mobile verde trasparente (99% di resa). 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 3,68 (s, 3H), 2,56-2,35 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,56 (d, J=20,2 Hz, 6H), 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3H).

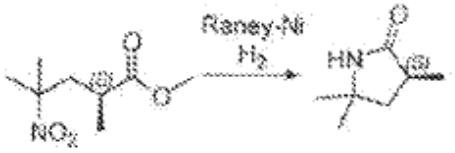
Passaggio 2: Metil (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato



Un recipiente di reazione è stato allestito con metil 2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato (7 kg, 105,7 mmoli) e agitato con 70 L di pH 6,5 K tampone fosfato a 0,1 M. A questo è stato aggiunto 3,5 L lipasi (palatase da Novozymes) e agitata a 34°C per circa 43 h. Il pH della reazione è stato mantenuto a pH 6,5 con pH-Stat a dosaggio di K_2CO_3 (soluzione acquosa). La miscela di reazione è stata estratta con MTBE (2×5 vol., 1×2 vol). Gli strati di MTBE combinati sono stati poi lavati con 2 M Na_2CO_3 (4×2,5 vol), acqua (3 vol) e salamoia (3 vol). Il prodotto è stato concentrato a circa 10 L nel reattore distillando via il MTBE e trasferito ad un grande evaporatore rotante per

concentrazione finale per dare metil (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato come un olio giallo mobile (3072,2 g, 44% di resa).

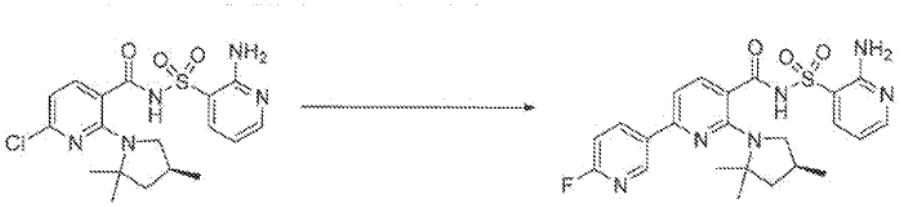
Passaggio 3: (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one



Un recipiente da 20 L in Hastelloy, spurgato con e mantenuto sotto N_2. Il recipiente è stato caricato in sequenza con Raney® Ni umido risciacquato con acqua d.i. (grado 2800, 250 g), metil (2S)-2,4-dimetil-4-nitro-pentanoato (1741 g, 9,2 moli) e etanolo (13,9 L, 8 vol). L'agitazione è stata iniziata a 900 gpm e il reattore irrorato con H_2 e mantenuto a circa 2,5 bar. Dopo 5 ore, la miscela di reazione è stata filtrata per rimuovere il nichel di Raney e il panello solido risciacquato con etanolo (3,5 L, 2 vol). La soluzione etanolica di prodotto è stata concentrata sotto vuoto per ridurre ad un volume minimo di etanolo (circa 1,5 volumi), poi eptano (2,5 L) è stato aggiunto e la sospensione concentrata nuovamente a circa 1,5 volumi. Questo è stato ripetuto altre 3 volte, poi la risultante sospensione è stata raffreddata a 0-5°C e filtrata sotto aspirazione e lavata con eptano (2,5 L). Il prodotto è stato seccato sul filtro sotto vuoto per 20 minuti poi trasferito a vaschette di essiccazione e seccato in una stufa da vuoto a 40°C durante la notte (con sfiato di N_2). Questo forniva (3S)-3,5,5-trimetilpirrolidin-2-one come un solido bianco cristallino (2,042 kg, 87%). 1H NMR (400 MHz, Cloroformio-d) δ 6,39 (s, 1H), 2,62 (ddq, J=9,9, 8,6, 7,1 Hz, 1H), 2,17 (ddd, J=12,4, 8,6, 0,8 Hz, 1H), 1,56 (dd, J=12,5, 9,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (d, J=7,1 Hz, 3H).

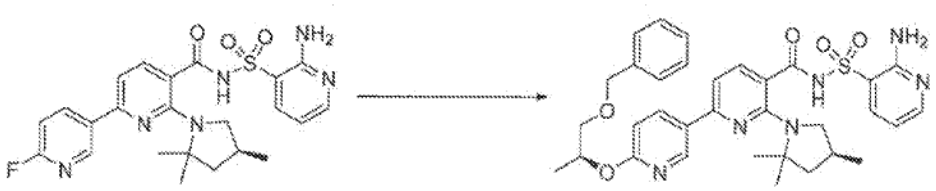
Preparazione 155: N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-idrossipropan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide (Composto 2690)

Passaggio 1: N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Una miscela di N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-cloro-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (3,8 g, 8,96 mmoli), acido (6-fluoro-2-piridil)boronico (2,00 g, 14,2 mmoli), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) complesso con diclorometano (1,40 g, 2,32 mmoli), e Na_2CO_3 (4,00 g, 37,7 mmoli) in dimetilformammide (80 mL) e acqua (20 mL) è stata degassata sotto una corrente di azoto e agitata a 100°C per 18 ore. Acido (6-fluoro-2-piridil)boronico (0,90 g, 6,4 mmoli), [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladio(II) complesso con diclorometano (0,40 g, 0,55 mmoli) sono stati aggiunti, e la miscela di reazione agitata a 100°C per un altro giorno. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un panello di Celite e il filtrato è stato diluito con acqua (300 mL), regolato a pH~7 e estratto con etil acetato (5×300 mL). L'estratto è stato lavato con salamoia (2×200 mL), seccato in Na_2SO_4, e concentrato. Il residuo purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluito con 0-100% etil acetato in esani, fornendo prodotto schiumoso giallo (2,2 g,~85% di purezza) e materiale di partenza (3) (560 mg).

Passaggio 2: N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-(benzilossi)propan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetil-pirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide



Sodio idruro (44 mg, 1,1 mmoli) (60% in peso in olio minerale) è stato aggiunto ad una soluzione di (R)-1-benzilossi-propan-2-olo (117 mg, 0,7 mmoli) in dimetilformammide (2,0 mL). Dopo 5 minuti di agitazione a temperatura ambiente, N-[(2-ammino-3-piridil)solfonil]-6-(6-fluoro-2-piridil)-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (108 mg, 0,18 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata riscaldata sotto irraggiamento con microonde a 75°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata spenta con acqua (10 mL), pH

regolato a 3-4, e estratta con etil acetato (2×10 mL). L'estratto combinato è stato lavato con salamoia (2×5 mL), seccato su Na_2SO_4 e concentrato a pressione ridotta per dare N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-(benzilossi)propan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetil-pirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide. ESI-MS m/z 631 $(M+1)^+$.

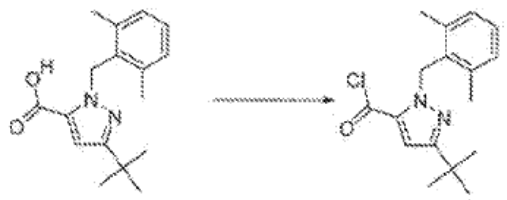
Passaggio 3: N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-idrossipropan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide (Composto 2690)



N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-(benzilossi)propan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetil-pirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide è stata idrogenata sotto 1 atmosfera di idrogeno con Pd/C (10%, 260 mg) in metanolo (25 mL) a temperatura ambiente. Dopo 4 ore, il catalizzatore è stato rimosso per filtrazione, evaporato a pressione ridotta e purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (0-10% di metanolo in diclorometano), seguito da un'altra purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluita con 0-8% di metanolo in una miscela di solventi di etil acetato e esani in un rapporto di 50/50 per dare N-((2-amminopiridin-3-il)solfonil)-6′-(((S)-1-idrossipropan-2-il)ossi)-6-((S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)-[2,3′-bipiridina]-5-carbossammide (Composto 2690) (9 mg). ESI-MS m/z 541 $(M+1)^+$.

Preparazione 156: Metil 2-(benzensolfonil)-3-[5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]-3-osso-propanoato (Composto 4)

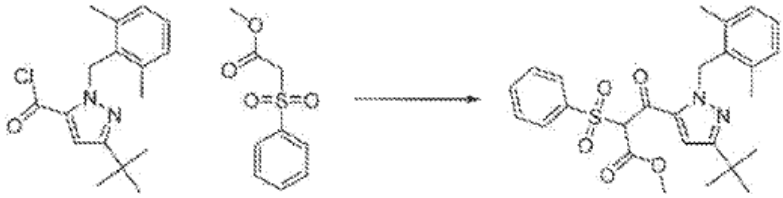
Passaggio 1: 5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbonil cloruro



Acido 5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbossilico (100 mg, 0,3492 mmoli) è stato sciolto in

tionil cloruro (41,54 mg, 25,47 µL, 0,3492 mmoli) e una goccia di DMF è stato aggiunto. La reazione è stata agitata per 1 h e evaporata per dare il cloruro acilico, che è stato usato senza ulteriore purificazione.

Passaggio 2: Metil 2-(benzensolfonil)-3-[5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]-3-osso-propanoato (Composto 4)



A 5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazolo-3-carbonil cloruro (40 mg, 0,13 mmoli), metil 2-(benzensolfonil)acetato (28 mg, 22 uL, 0,13 mmoli) e NaH (5 mg, 0,13 mmoli) in DMF sono stati agitati a temperatura ambiente per 15 minuti. Le reazioni sono state filtrate e purificate mediante LC-MS in fase inversa (10-99% CH3CN/H2O, HCl modificatore) per dare metil 2-(benzensolfonil)-3-[5-terz-butil-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]pirazol-3-il]-3-osso-propanoato (Composto 4) (18 mg, 28%). ESI-MS m/z 483,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,41 minuti.

Preparazione 157: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1535)

Passaggio 1: 5-Iodo-6-terz-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile



N-Iodosuccinimmide (31,9 g, 142 mmoli) è stata aggiunta ad una soluzione di 6-terz-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile (10,0 g, 56,8 mmoli) in una miscela di 1,2-dicloroetano (120 mL) e acido trifluoroacetico (40 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C durante la notte. La soluzione è stata concentrata a pressione ridotta e etil acetato (300 mL) è stato aggiunto. Lo strato organico è stato lavato con 10% soluzione di sodio tiosolfato (300 mL), acqua (2×200 mL) e salamoia (150 mL), seccato su sodio solfato anidro, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash, eluendo da 30%

EtOAc in eptani fino a 60% EtOAc in eptani, per fornire 5-iodo-6-terz-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile (15,85 g, 92% di resa) come un solido bianco. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1,57 (s, 9H), 8,17 (s, 1H), $[M+H]^+$=303,0.

Passaggio 2: 5-Iodo-6-terz-butil-2-cloropiridin-3-carbonitrile



Ossicloruro di fosforo (67,0 mL, 718 mmoli) e pentacloruro di fosforo (44,9 g, 216 mmoli) sono stati aggiunti a 5-iodo-6-terz-butil-2-idrossipiridin-3-carbonitrile (21,7 g, 71,8 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta a riflusso durante la notte. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta per rimuovere la maggior parte dell'ossicloruro di fosforo rimanente. Acqua (**cautela**: esotermia) seguita da soluzione al 50% di NaOH sono stati aggiunti fino a raggiungere pH~9 e lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato (3×100 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia (100 mL), seccati su sodio solfato anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta per fornire 5-iodo-6-terz-butil-2-clorossipiridin-3-carbonitrile (17,35 g, 75% di resa) come un solido giallo ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1,55 (s, 9H), 8,38 (s, 1H), $[M+H]^+$=320,9.

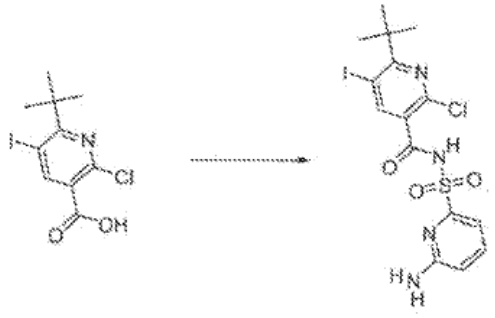
Passaggio 3: acido 5-Iodo-6-terz-butil-2-cloropiridin-3-carbossilico



Potassio idrossido (18,2 g, 325 mmoli) in acqua (60 mL) è stato aggiunto a 5-iodo-6-terz-butil-2-clorossipiridin-3-carbonitrile (17,35 g, 54,1 mmoli) in 2-propanolo (60 mL) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C durante la notte. Etil acetato (50 mL) è stato aggiunto e lo strato organico è stato estratto con 1 N NaOH (3×50 mL). Gli strati acquosi basici sono stati combinati e concentrati a pressione ridotta per rimuovere la maggior parte del 2-propanolo. Il restante strato acquoso è stato acidificato a pH 1-2 con HCl concentrato e estratto con etil acetato (3×100 mL). Gli strati organici sono stati combinati, lavati con salamoia (100 mL), seccati su solfato

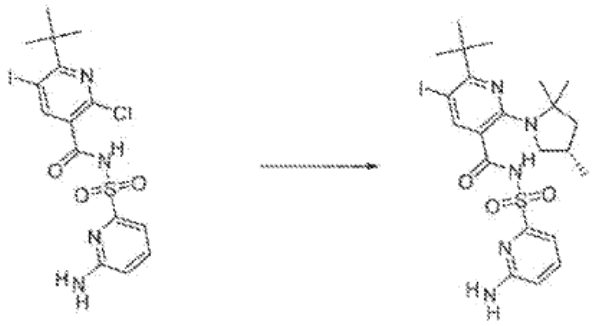
di sodio anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia in fase inversa (metanolo/acqua, 0% fino a 100%) per dare acido 5-iodo-6-terz-butil-2-cloropiridin-3-carbossilico (8,2 g, 45% di resa) come un solido biancastro. 1H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1,57 (s, 9H), 8,77 (s, 1H), $[M+H]^+$=339,9.

Passaggio 4: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-cloro-5-iodo-piridin-3-carbossammide



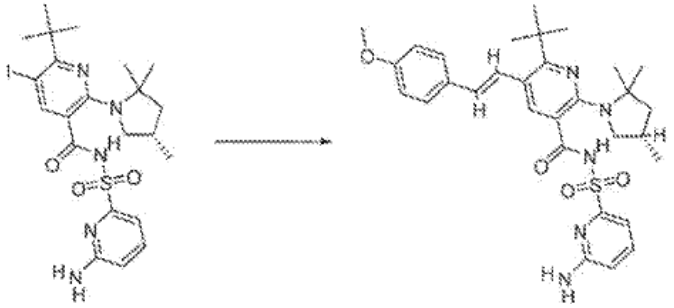
Ad una soluzione agitata di acido 6-terz-butil-2-cloro-5-iodo-piridin-3-carbossilico (1,57 g, 4,62 mmoli) in DMF secca (11,0 mL) aggiunto CDI (0,94 g, 5,78 mmoli) in una porzione sotto azoto a temperatura ambiente. La reazione è stata riscaldata a 45°C e agitata per 1,5 h. In un pallone separato, 6-amminopiridin-2-solfonammide (1,00 g, 5,78 mmoli) è stato sciolto in DMF secca (9,0 mL) sotto azoto e sodio idruro (60% in olio minerale) (231 mg, 5,78 mmoli) è stato aggiunto in porzioni per mitigare sviluppo di gas a temperatura ambiente. La miscela eterogenea è stata riscaldata a 40°C e agitata per 1 ora. Questa miscela di reazione è stata aggiunta alla miscela agitata di acido attivato in una porzione a 45°C. Il riscaldamento è stato rimosso e la reazione è stata agitata per ancora un'ora. La miscela di reazione è stata lentamente aggiunta a acqua ghiacciata (160 mL) poi AcOH (1,43 g, 1,35 mL, 23,81 mmoli) è stato aggiunto e la miscela di reazione è stata agitata vigorosamente per 10 min. e i solidi sono stati filtrati e lavati con acqua (3×20 mL). I solidi sono stati impastati in esani (50 mL) e filtrati. Il solido è stato inoltre seccato per fornire N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-cloro-5-iodo-piridin-3-carbossammide (2,11 g, 92%) come solido bianco.

Passaggio 5: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-iodo-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide



Ad una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-cloro-5-iodo-piridin-3-carbossammide (2,11 g, 4,27 mmoli) in DMSO anidro (10 mL), (4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina (1,01 g, 8,96 mmoli) e K_2CO_3 (2,95 g, 21,32 mmoli) sono stati aggiunti in quell'ordine. La miscela di reazione è stata riscaldata a 150°C per 18 h sotto un'atmosfera di azoto. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente, poi versata su ghiaccio-acqua (125 mL) con agitazione. Il pH è stato regolato a circa 6,0 fino a 7,0 con l'aggiunta di 1 M HCl, il solido è stato filtrato, lavato con acqua (4×20 mL) e seccato sotto vuoto per ottenere N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-iodo-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (2,15 g, 88%) come solido biancastro.

Passaggio 6: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1535)



DMF (0,5 mL) e H_2O (0,1 mL) sono stati aggiunti a N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-iodo-2-(2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-carbossammide (30 mg, 0,05 mmoli) e acido [(E)-2-(4-metossifenil)vinil]boronico (19 mg, 0,11 mmoli), seguito da K_2CO_3 (29 mg, 0,21 mmoli) sotto un'atmosfera di azoto. Poi tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) (6 mg, 0,005 mmoli) è stato aggiunto, la miscela di reazione è stata

sigillata sotto un'atmosfera di azoto e riscaldata a 130°C per 13 h. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e il prodotto è stato purificato usando un metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 10-99% fase mobile B in 30,0 minuti (fase mobile A=H2O (5 mM HCl), fase mobile B=CH3CN) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-(4-metossifenil)vinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1535) (5 mg, 16%). ESI-MS m/z 578,6 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,78 minuti; 1H NMR (400 MHz, Metanolo-d4) δ 8,26 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 3,4 Hz 1H), 7,48 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J=15,9 Hz 1H), 7,37 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J=15,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (dd, J=10,9, 8,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, J=11,1, 9,3 Hz, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,11 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 1H), 1,74 (t, J=11,8 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3H).

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-5-(3-biciclo[2.2.1]ept-2-enil)-6-terz-butil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1577),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-pent-1-enil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1617),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-ciclopropilvinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1665),

Etil (E)-3-[5-[(6-ammino-2-piridil)solfonilcarbamoil]-2-terz-butil-6-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-3-piridil]prop-2-enoato (Composto 1490),

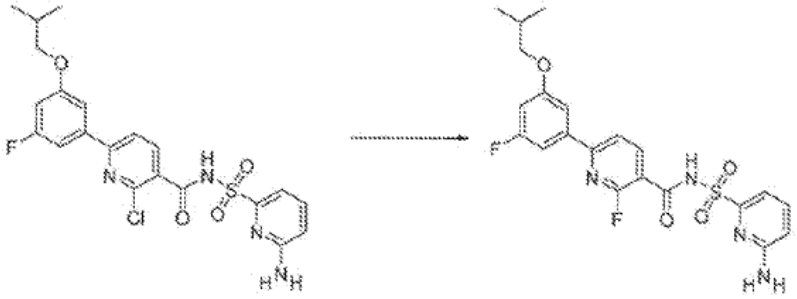
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]-5-vinil-piridin-3-carbossammide (Composto 1373) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-terz-butil-5-[(E)-2-etossivinil]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridin-3-carbossammide (Composto 1626)

Preparazione 158: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fenilbutossi)piridin-3-

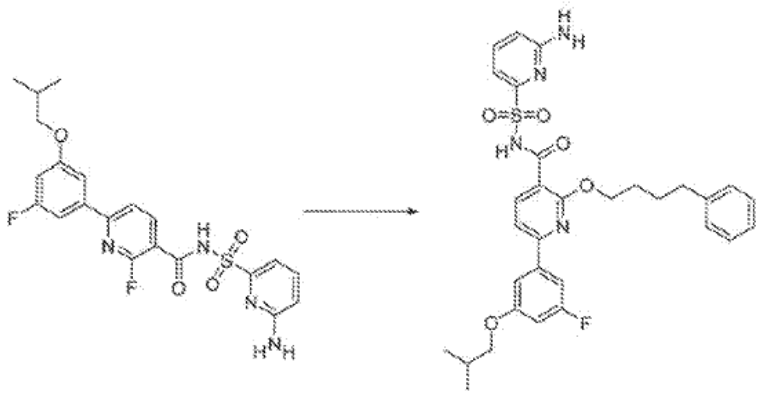
carbossammide (Composto 1686)

Passaggio 1: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-fluoro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide



N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-cloro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (300 mg, 0,63 mmoli) è stata sciolta in DMSO (1,2 mL). Cesio fluoruro (476 mg, 3,13 mmoli) è stato aggiunto. La miscela di reazione è stata sigillata e agitata durante la notte a 150°C. Altro cesio fluoruro (100 mg) è stato aggiunto, e la miscela di reazione è stata agitata durante la notte a 150°C. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela è stata diluita con EtOAc (75 mL) e lavata con soluzione acquosa diluita di HCl (0,1 N, 1×75 mL). Lo strato organico è stato seccato su solfato di sodio, filtrato e concentrato a pressione ridotta. Il prodotto è stato usato nel seguente passaggio senza ulteriore purificazione. ESI-MS m/z 463,2 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 1,83 minuti.

Passaggio 2: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fenilbutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1686)



4-fenilbutan-1-olo (23 mg, 0,15 mmoli) è stato sciolto in diossano (250 µL). Sodio idruro (6 mg, 0,15 mmoli) è

stato aggiunto, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 minuti. Una soluzione di N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-fluoro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (35 mg, 0,08 mmoli) in DMSO (250 μL) è stato aggiunto. Dopo altri 5 minuti di agitazione, la miscela di reazione è stata riscaldata sotto irraggiamento con microonde a 100°C per 30 minuti, poi concentrata a pressione ridotta e purificata mediante metodo di HPLC in fase inversa-MS usando una colonna Luna C18 (2) (75×30 mm, 5 m dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 1-99% fase mobile B in 15,0 minuti, (fase mobile A=acqua (5 mM HCl), fase mobile B=acetonitrile) per dare N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(4-fenilbutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1686) (30 mg, 64%). ESI-MS m/z 593,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,47 minuti.

I seguenti composti possono essere sintetizzati usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-fenilbutossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1689),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-fenilpropossi)piridin-3-carbossammide (Composto 1694),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(3-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1690),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(4-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1687),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[4-(2-piridil)butossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1688),

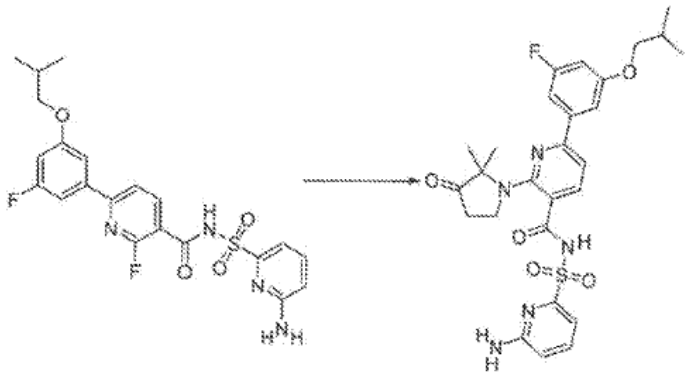
N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(2-piridil)propossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1693),

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-[3-(3-piridil)propossi]piridin-3-carbossammide (Composto 1691) e

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)-2-(3-pirazol-1-ilpropossi)piridin-3-

carbossammide (Composto 1692),

Preparazione 159: N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-3-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1189)

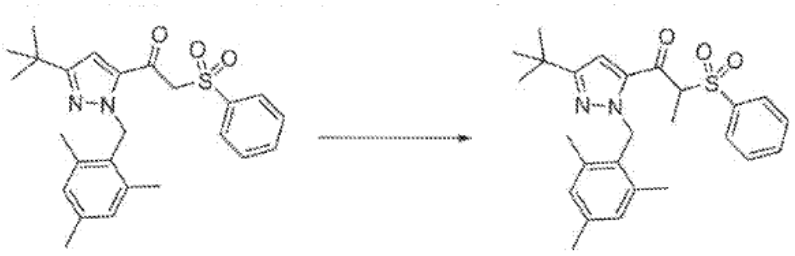


Carbonato di potassio solido (90 mg, 0,65 mmoli) è stato aggiunto a una sospensione di 2,2-dimetilpirrolidin-3-one (49 mg, 0,32 mmoli) in DMSO (250 µL), seguito da N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-fluoro-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (sale di HCl) (50 mg, 0,11 mmoli). La miscela di reazione è stata agitata a 150°C per 3 ore. La miscela di reazione è stata purificata usando un metodo di HPLC in fase inversa usando una colonna Luna C18 (2) (50×21,2 mm, 5 µm dimensioni particellari) e un gradiente duplice eseguito da 10-99% fase mobile B in 15,0 minuti (fase mobile A=acqua (5 mM HCl), fase mobile B=acetonitrile). ESI-MS m/z 556,4 $(M+1)^+$; Tempo di ritenzione: 2,01 minuti.

Il seguente composto può essere sintetizzato usando le procedure descritte nella presente:

N-[(6-ammino-2-piridil)solfonil]-2-(2,2-dimetil-4-osso-pirrolidin-1-il)-6-(3-fluoro-5-isobutossi-fenil)piridin-3-carbossammide (Composto 1073).

Preparazione 160: 2-(benzensolfonil)-1-[5-terz-butil-2-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]pirazol-3-il]propan-1-one (Composto 139)



Ad una soluzione di 2-(benzensolfonil)-1-{3-terz-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1H-pirazol-5-il}etan-1-one (50 mg, 0,11 mmoli) in THF (3,0 mL) e DMF (1,0 mL) è stato aggiunto DBU (52 mg, 0,34 mmoli) e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 minuti. Iodometano (40 mg, 0,28 mmoli) è stato poi aggiunto e la reazione è stata agitata durante la notte a temperatura ambiente. Analisi di un'aliquota mediante LCMS indicava che si era verificata solo mono-metilazione (non bis-metilazione). La miscela di reazione grezza è stata trasferita ad un imbuto separatore con acqua e estratta due volte con dietil etere. Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta per dare il prodotto grezzo. In un esperimento separato, una soluzione di 2-(benzensolfonil)-1-{3-terz-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1H-pirazol-5-il}etan-1-one (50 mg, 0,11 mmoli) in THF (3,0 mL) e DMF (1,0 mL) è stato aggiunto DBU (52 mg, 0,34 mmoli) e la miscela è stata riscaldata in un bagno di olio a 80°C per 10 minuti. Iodometano (40 mg, 0,28 mmoli) è stato poi aggiunto, la fiala è stata tappata e la reazione è stata riscaldata in un bagno di olio a 80°C durante la notte. Analisi di un'aliquota mediante LCMS indicava che si era verificata solo mono-metilazione (non bis-metilazione). La miscela di reazione grezza è stata trasferita ad un imbuto separatore con acqua e estratta due volte con dietil etere. Gli strati organici sono stati combinati, seccati su solfato di sodio, filtrati e concentrati a pressione ridotta per dare il prodotto grezzo. Entrambe le miscele di reazione grezze sono state combinate insieme e purificate mediante cromatografia su colonna di gel di silice, eluendo con 5% fino a 20% EtOAc in eptani, per dare 2-(benzensolfonil)-1-{3-terz-butil-1-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1H-pirazol-5-ilpropan-1-one racemico (64 mg, 60% di resa) come un solido bianco. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) ppm 1,10 (s, 9H), 1,46 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 5,40-5,53 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H). ESI-MS m/z 453,2 $(M+1)^+$.

Tabella 2 seguente elenca i dati analitici per i composti di Tabella 1.

Legenda dei termini frequenti in tabella 2:
Cmpd. No. = Composto N.
Chloroform = cloroformio
Not observed = non osservato
Methanol = metanolo
Obscured multiplet = multipletto oscurato
Ethanol = etanolo
Obscured m = m oscurato
Hept = eptetto
Under H_2O peak = sotto il picco di H_2O
Rotamers in 2:1 ratio = rotameri in rapporto 2:1
Obscured by solvent peak = oscurato dal picco del solvente
Rotamers = rotameri
Broad s = singoletto largo
Two singlets = due singoletti.

Tabella 2.

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1	503.00	1.96	
2	419.00	2.04	
3	484.05	2.00	
4	483.40	2.41	
5	438.40	1.74	
6	435.20	1.50	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
7	469.40	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.19 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).
8	561.40	2.30	
9	482.10	1.98	
10	467.10	2.18	
11	468.00	2.14	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
12	447.20	2.14	
13	426.40	1.80	
14	561.14	2.91	
15	481.00	2.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 26.9 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (d, J = 25.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 28.9 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).
16	465.30	1.52	
17	519.00	1.93	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (s, 4H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H).
18	464.00	1.97	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).
19	467.20	2.83	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
20	469.40	2.04	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
21	532.30	2.08	
22	451.00	2.44	
23	449.00	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.78 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
24	468.20	1.92	
25	448.20	1.91	
26	452.50	1.81	
27	494.07	2.08	
28	480.30	2.20	
29	490.00	2.16	
30	478.34	1.45	
31	425.40	1.64	
32	451.00	0.90	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 6.92 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.69 (d, J = 20.6 Hz, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
33	451.20	2.07	
34	484.00	2.30	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
35	484.05	1.97	
36	464.20	1.82	
37	510.00	2.13	
38	448.30	1.90	
39	470.00	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (s, 9H).
40	477.25	1.86	
41	472.28	2.06	
42	505.40	1.92	
43	494.07	2.02	
44	471.30	2.28	
45	440.40	2.25	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.1

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.17 (s, 9H).
46	428.17	1.77	
47	469.00	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
48	436.00	1.20	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.56 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 6.89 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
49	476.30	2.05	
50	437.40	2.11	
51	470.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
52	438.22	1.88	
53	467.30	2.84	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
54	521.00	1.81	
55	456.40	1.91	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
56	483.00	2.34	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 36.2 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
57	444.38	3.14	
58	425.40	1.63	
59	470.30	2.27	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
60	519.00	1.98	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, J = 21.0 Hz, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.24 (s, 9H).
61	533.22	3.09	
62	462.40	1.91	
63	440.00	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).
64	533.22	2.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.22 - 8.19 (d, 1H), 7.89 - 7.86 (d, 1H), 7.66 (t, J = 7.91, 1H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.74 - 7.61 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.2 9 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.27 - 1.24 (d, 6H)
65	468.20	1.93	
66	533.22	2.90	
67	474.50	1.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H),, 3.18 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (d, J = 15.9 Hz, 6H).
68	469.40	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.11 (s, 9H); NH2 not observed.
69	533.22	2.89	
70	477.40	2.03	
71	449.20	1.41	
72	582.20	2.26	
73	451.00	1.07	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J = 26.5 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.62 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (d, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			14.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).
74	409.30	1.93	
75	440.40	1.91	
76	489.40	1.58	
77	432.04	2.04	
78	478.00	2.26	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
79	465.00	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.25 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
80	454.00	2.31	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
81	441.38	2.84	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (d, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 4H), 6.64 - 6.61 (d, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)
82	468.20	1.91	
83	480.30	2.19	
84	456.40	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
85	439.30	1.85	
86	466.30	2.93	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (d, 1H), 7.87 - 7.84 (d, 1H), 7.60 (t, J = 7.8, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.14 (s, 9H)
87	451.20	2.09	
88	441.08	3.03	
89	470.40	2.27	
90	450.20	1.19	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
91	463.00	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
92	484.00	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
93	507.00	1.98	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
94	436.20	1.06	
95	479.50	1.20	
96	480.30	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
97	517.00	2.03	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 53.1, 23.0 Hz, 6H), 6.83 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.88 (s, 6H).
98	480.09	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).
99	471.30	1.95	
100	506.09	2.02	
101	441.40	2.07	
102	468.40	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.10 (s, 9H).
103	494.30	1.44	
104	497.00	2.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
105	453.00	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.90 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 6H).
106	468.20	2.07	
107	470.00	1.87	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
108	463.00	2.19	
109	464.30	2.08	
110	455.40	4.15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
111	479.40	1.91	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.13 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.11 (d, J = 8.2 Hz, 7H), 1.05 (s, 9H).
112	449.00	1.92	
113	470.00	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 10H).
114	539.30	1.83	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
115	483.00	2.27	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
116	464.09	1.69	
117	454.00	2.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
118	462.20	1.85	
119	496.21	2.08	
120	478.20	1.85	
121	450.00	1.36	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
122	506.30	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.80 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (d, J = 2.9 Hz, 6H).
123	469.30	2.39	
124	451.00	1.68	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 9H).
125	562.20	2.23	
126	450.40	1.20	
127	467.30	2.15	
128	489.00	1.45	
129	478.40	1.90	
130	425.40	2.23	
131	469.00	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
132	558.14	2.91	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
133	504.23	2.17	
134	448.00	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (dd, J = 19.9, 8.3 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 6H).
135	506.09	2.04	
136	596.20	2.37	
137	467.10	2.19	
138	427.50	1.84	
139	453.20	6.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.10 (s, 9 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 5.40 - 5.53 (m, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 3 H)
140	493.00	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 9H), 2.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
141	469.40	2.02	
142	466.40	1.87	
143	447.20	2.14	
144	462.40	1.93	
145	502.20	2.34	
146	506.00	2.31	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).
147	453.40	2.34	
148	448.90	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 6H).
149	530.30	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.99 - 6.95 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.13 (s, 6H).
150	459.39	3.00	
151	534.19	2.03	
152	490.00	2.17	
153	466.20	1.88	
154	426.40	1.66	
155	494.07	2.09	
156	497.00	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).
157	442.06	1.81	
158	453.50	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H).
159	530.30	2.27	
160	423.15	1.93	
161	551.20	2.11	
162	517.39	1.70	
163	469.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
164	531.20	2.34	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.88 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
165	441.40	2.04	
166	464.30	2.10	
167	455.00	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.75 (s, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
168	464.09	1.73	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
169	580.30	2.24	
170	462.39	3.09	
171	542.60	1.70	
172	509.20	2.32	
173	456.50	1.92	
174	466.00	1.41	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.31 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
175	481.00	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.65 (d, J = 46.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
176	476.30	2.05	
177	442.17	1.85	
178	489.50	1.72	
179	477.20	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
180	479.30	2.09	
181	466.40	1.88	
182	495.00	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.66 (d, J = 27.0 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).
183	463.00	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (d, J = 48.8 Hz, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).
184	449.20	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.65 (s, 2H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2.10 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).
185	441.00	1.91	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
186	438.17	1.72	
187	422.17	0.93	
188	523.00	2.02	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.17 (s, 10H).
189	515.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.06 (s, 9H).
190	507.00	1.97	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.94 (s, 4H), 6.86 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.31 (s, 3H).
191	484.00	2.28	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
192	424.17	1.65	
193	453.30	1.90	
194	462.30	1.88	
195	454.00	2.07	
196	579.30	2.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.85 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.97 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
197	459.32	1.67	
198	493.20	1.91	
199	460.20	2.12	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
200	466.60	1.40	
201	454.14	2.22	
202	460.50	2.23	
203	489.40	2.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).
204	455.40	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
205	497.00	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.63 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 0.76 (s, 9H).
206	439.30	1.95	
207	541.10	2.20	
208	519.30	2.08	
209	503.30	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (dd, J = 14.6, 6.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 1.97 (s, 6H).
210	479.20	3.14	
211	468.39	3.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.62 (d, 1H), 7.59 - 7.56 (d, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.68, 2H), 3.29 (t, J = 9.01, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 6H), 1.16 (s, 9H)
212	451.20	2.08	
213	464.30	1.20	
214	443.50	2.86	
215	447.30	2.07	
216	514.31	2.79	
217	484.00	2.33	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.25 (s, 4H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
218	466.00	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.22 (s, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
219	454.00	2.07	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.27 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).
220	514.03	2.17	
221	479.40	1.93	
222	454.00	2.19	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
223	444.10	1.81	
224	467.40	2.20	
225	530.20	2.22	
226	487.27	2.15	
227	434.20	1.80	
228	469.00	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
229	466.25	2.06	
230	450.00	1.40	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 22.0 Hz, 4H), 6.85 (s, 2H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.19 (d, J = 35.8 Hz, 5H), 2.31 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
231	488.40	2.08	
232	447.20	2.06	
233	573.30	1.97	
234	523.20	2.15	
235	469.00	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 10H).
236	479.00	1.41	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.60 (d, J = 35.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.1 Hz, 7H), 2.24 (s, 4H).
237	442.21	1.87	
238	595.20	2.43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (s, 7H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
239	499.00	1.89	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 1.09 (s, 9H).
240	448.30	1.82	
241	463.20	2.04	
242	439.00	2.28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.87 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
243	466.00	1.70	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 4H), 6.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H).
244	465.30	2.06	
245	451.40	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.36

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(m, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).
246	467.00	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.01 (s, 6H).
247	434.00	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.01 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 6H).
248	447.20	2.15	
249	469.40	2.19	
250	533.22	3.09	
251	454.00	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
252	466.50	2.04	
253	464.00	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).
254	451.30	1.32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 6H), 6.91 (ddd, J = 7.7, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
255	455.00	1.49	
256	458.00	1.77	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.35 (s, 9H).
257	426.07	3.16	
258	464.00	1.80	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).
259	462.20	1.95	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
260	462.30	1.87	
261	456.09	1.84	
262	483.40	3.30	
263	499.04	2.06	
264	433.20	2.06	
265	475.50	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.96 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
266	465.40	2.29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
267	478.30	2.09	
268	517.00	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 5H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
269	456.40	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
270	483.40	2.28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
271	438.30	1.95	
272	426.00	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.24 (d, J = 37.6 Hz, 7H), 6.93 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.12 (s, 9H).
273	484.30	2.95	
274	438.22	1.86	
275	492.00	2.36	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
276	533.00	2.07	
277	504.40	2.28	
278	519.30	1.98	
279	580.20	2.25	
280	490.16	2.12	
281	581.30	2.29	
282	424.40	1.74	
283	469.00	1.79	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
284	478.90	2.81	
285	467.00	1.89	
286	454.00	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.09 (s, 5H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.03 (s, 9H).
287	433.30	2.08	
288	434.60	1.86	
289	482.00	2.26	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
290	449.00	2.03	
291	473.20	1.74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 - 8.30 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).
292	467.20	5.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.01 (s, 9H), 1.92 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 5.57 (br. s, 2H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.56 (br. s, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H)
293	507.30	2.11	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
294	468.20	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
295	463.40	1.90	
296	440.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).
297	424.30	1.73	
298	452.20	1.82	
299	492.38	1.55	
300	477.00	1.99	
301	424.40	1.74	
302	545.50	1.66	
303	517.20	2.13	
304	480.22	2.09	
305	470.00	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.85 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
306	473.29	1.84	
307	543.36	1.74	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, J = 10.7 Hz, 1H), 6.54 - 6.40 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, J = 22.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
308	450.40	1.87	
309	464.30	1.26	
310	450.40	1.20	
311	496.00	2.38	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6H), 1.04 (s, 9H).
312	455.18	2.91	
313	466.20	2.22	
314	452.40	1.95	
315	496.08	2.07	
316	514.09	2.20	
317	469.00	2.09	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
318	553.00	2.24	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.01 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
319	452.00	1.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 28.4 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 17.6 Hz, 4H), 6.89 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
320	561.30	2.31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 2H), 3.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 7H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
321	511.30	1.58	
322	468.00	2.25	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.33 (s, 2H), 1.13 (s, 9H).
323	469.00	2.11	
324	455.00	1.88	
325	457.30	1.87	
326	464.40	2.14	
327	439.30	1.98	
328	448.10	2.17	
329	530.34	1.70	
330	454.00	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
331	434.05	1.71	
332	482.00	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
333	464.30	3.03	
334	411.30	1.54	
335	463.00	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).
336	478.20	1.83	
337	511.30	1.41	
338	468.40	1.58	
339	480.30	2.11	
340	475.40	2.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
341	453.00	2.38	
342	441.00	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).
343	489.50	1.76	
344	482.10	1.99	
345	551.20	2.06	
346	466.00	2.00	
347	476.30	2.08	
348	463.20	2.06	
349	442.17	1.88	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
350	453.00	2.28	
351	579.30	2.33	
352	491.30	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 - 9.10 (m, 1H), 9.10 - 9.08 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
353	525.50	1.49	
354	447.20	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).
355	502.15	1.71	
356	470.60	1.91	
357	452.18	2.00	
358	458.00	192.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 38.6 Hz, 3H), 6.81 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.10 (d, J = 38.6 Hz, 9H).
359	438.22	1.93	
360	456.09	1.94	
361	542.40	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
362	482.40	1.97	
363	499.10	2.04	
364	545.00	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 0.97 (s, 10H).
365	482.00	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.67 (d, J = 15.3 Hz, 4H).
366	475.20	4.99	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.16 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 6.80 (s, 2 H), 6.83 - 6.90 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 3 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H).
367	455.00	2.00	
368	556.40	2.77	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 15.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
369	514.03	2.07	
370	479.00	2.05	
371	556.40	2.87	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 13.89 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (dq, J = 10.0, 6.3 Hz, 2H), 2.13 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
372	485.30	1.89	
373	432.70	1.29	
374	511.00	1.89	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
375	533.20	2.20	
376	537.30	3.07	
377	466.00	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 9.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (t, J = 20.3 Hz, 6H), 6.91 (s, 2H), 4.41 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).
378	439.00	1.27	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 2.40 (s, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).
379	528.30	2.28	
380	528.29	1.90	
381	521.50	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.34 (m, 2H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
382	488.30	1.47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.77 (s, 1H), 13.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.27 (m, 3H), 7.01 - 6.76 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
383	554.40	3.03	
384	567.40	2.73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.19 (td, J = 12.8, 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.89 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 9H).
385	572.25	1.99	
386	542.23	2.97	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
387	538.20	2.03	
388	528.12	2.75	
389	525.33	1.12	
390	589.00	2.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
391	534.00	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).
392	467.20	1.28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 3H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
393	538.25	2.14	
394	481.00	1.20	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.69 (s, 3H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).
395	556.34	2.90	
396	537.50	1.93	
397	539.50	1.72	
398	582.28	2.12	
399	517.20	2.18	
400	511.32	1.04	
401	443.40	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.72 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
402	525.30	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.27 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
403	526.20	1.56	
404	491.00	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
405	511.00	2.00	
406	495.00	1.27	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 6H), 4.39 - 4.21 (m, 3H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).
407	410.30	1.76	
408	542.40	1.98	
409	489.00	1.67	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 22.2, 8.2 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).
410	510.00	1.37	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.01 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
411	417.00	1.90	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.74 (d, J = 21.2 Hz, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 3H).
412	552.60	1.08	
413	519.42	2.97	
414	468.30	1.62	
415	516.22	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.77 (s, 1H), 13.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.51 (dq, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.67 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
416	557.36	2.41	
417	429.40	1.61	
418	542.40	2.80	
419	572.32	2.03	
420	540.40	2.17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.23 (p, J = 2.3 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.47 - 1.36 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
421	528.50	1.90	
422	543.36	1.95	
423	510.00	2.38	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.65 (d, J = 35.1 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H).
424	570.40	2.66	
425	542.30	2.54	
426	570.12	1.98	
427	542.00	1.74	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 9H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.25 (s, 4H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
428	523.30	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.42 (dddd, J = 10.5, 9.4, 5.2, 2.4 Hz, 2H), 2.07 (qdd, J = 9.8, 7.8, 2.7 Hz, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.62 (dddd, J = 29.1, 15.5, 11.3, 8.4 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
429	531.00	2.09	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.39 (s, 2H), 0.73 (s, 3H).
430	439.20	1.85	
431	526.13	1.91	
432	525.33	1.70	
433	531.18	1.95	
434	520.50	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 4H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
435	539.30	1.81	
436	547.30	2.20	
437	524.50	0.90	
438	557.26	2.42	
439	525.20	2.04	
440	538.24	1.97	
441	511.40	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 1.89 (s, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
442	516.21	1.67	
443	482.00	2.41	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 2H), 7.70 (d, J = 34.2 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 5.43 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).
444	451.40	1.63	
445	470.35	1.60	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 - 8.02 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.55 (m, J = 12.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.81 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, J = 13.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
446	499.60	1.76	
447	590.33	2.18	
448	492.00	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).
449	521.22	2.59	
450	519.30	2.01	
451	543.43	2.65	
452	543.29	2.35	
453	512.40	2.02	
454	537.30	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.23 (bs, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.17 (bs, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H).
455	524.30	1.51	
456	480.24	1.75	
457	561.14	2.97	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
458	542.30	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 12H).
459	486.20	1.43	
460	456.21	1.17	
461	608.00	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 13.05 (s, 1H), 8.36 (d, J = 28.4 Hz, 3H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (d, J = 42.5 Hz, 9H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
462	451.50	1.72	
463	507.41	3.02	
464	525.30	1.57	
465	588.50	1.31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
466	547.30	1.87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 - 2.86 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 10H).
467	479.32	1.20	
468	497.51	3.50	
469	521.52	2.73	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
470	510.50	1.42	
471	539.50	1.66	
472	474.00	2.36	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.08 (s, 9H).
473	604.40	3.25	
474	495.00	1.18	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 - 6.61 (m, 7H), 4.39 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, J = 80.3 Hz, 3H).
475	574.34	3.13	
476	509.60	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.71 - 1.13 (m, 7H) 1.32 (d, J = 96.2 Hz, 6H).
477	533.20	2.06	
478	415.00	1.48	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.69 (d, J = 17.3 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H).
479	528.31	1.99	
480	466.00	1.26	
481	605.40	2.21	
482	469.27	2.05	
483	556.30	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
484	610.40	2.10	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.63 (q, J = 6.1, 5.3 Hz, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (q, J = 5.1, 4.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 5.3 Hz, 10H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
485	549.43	2.85	
486	525.30	1.41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.19 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
487	529.18	1.44	
488	604.40	323.20	
489	574.33	1.33	
490	594.30	3.20	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 8.5, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 5.45 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.89 (tt, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.06 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H), 0.85 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H).
491	525.30	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
492	557.50	1.89	
493	584.40	3.12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (qd, J = 9.2, 6.6 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 4H), 1.26 (dp, J = 21.5, 7.3 Hz, 2H), 0.99 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 12.5 Hz, 6H).
494	548.20	2.08	
495	537.34	1.23	
496	556.40	2.54	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.59 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
497	526.50	1.50	
498	544.22	1.94	
499	551.53	2.74	
500	525.25	1.49	
501	504.20	2.33	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 2H), 8.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 31.1, 23.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
502	573.30	1.97	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
503	557.26	2.39	
504	558.07	2.02	
505	523.32	2.65	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (d, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 4H), 6.73 - 7.60 (d, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)
506	606.15	2.02	
507	497.31	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 - 7.86 (m, J = 5.1, 2.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.61 (m, J = 12.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.89 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.51 (m, J = 22.5, 9.5 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
508	528.00	1.45	
509	559.20	1.87	
510	570.44	3.43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.79 (d, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 - 3.83 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H).
511	525.40	1.62	
512	440.40	1.93	
513	504.41	1.87	
514	508.31	2.51	
515	468.10	5.33	0.96 (s, 9H), 1.90 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 5.78 (br. s., 2H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 1H),8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H).
516	542.30	2.58	
517	520.40	1.83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
518	481.00	1.90	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
519	544.19	1.75	
520	539.30	1.85	
521	509.18	1.34	
522	539.23	1.77	
523	538.30	1.58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.13 - 6.91 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 0H), 1.85 (ddd, J = 16.9, 12.2, 6.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
524	474.00	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
525	534.20	1.90	
526	497.50	1.25	
527	540.30	2.99	
528	530.22	1.86	
529	401.00	1.40	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.01 (s, 2H).
530	570.50	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.05 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
531	520.32	2.85	
532	452.20	2.05	
533	520.50	1.89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
534	485.60	1.63	
535	581.30	2.34	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.73 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
536	524.50	1.50	
537	416.00	1.96	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.62 (s, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (s, 3H).
538	523.30	2.38	
539	480.19	1.46	
540	427.50	1.84	
541	541.36	1.58	
542	410.40	1.64	
543	592.35	2.77	
544	525.40	1.57	
545	526.10	1.89	
546	526.20	1.92	
547	556.40	2.66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 10.4, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (dt,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.80 (dp, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (q, J = 6.5, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
548	557.10	2.21	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.42 (s, 13H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
549	579.45	3.38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.47, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (t, J = 12.41, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.30 - 0.27 (d, 3H)
550	440.40	1.63	
551	514.30	1.48	
552	566.20	2.15	
553	544.34	2.20	
554	527.00	1.41	
555	556.50	1.95	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
556	541.18	1.73	
557	525.30	1.50	
558	609.20	2.06	
559	552.50	2.11	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
560	570.30	3.05	
561	508.20	1.88	
562	583.22	2.25	
563	524.40	1.67	
564	479.20	0.69	
565	524.17	1.83	
566	441.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
567	497.26	1.45	
568	481.20	5.67	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.06 (s, 9H), 2.04 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 6.80-6.86 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H).
569	538.60	0.99	
570	507.20	2.01	
571	418.50	1.26	
572	557.40	1.86	
573	522.30	2.25	
574	541.29	1.45	
575	570.40	3.00	
576	617.20	1.69	
577	509.00	1.87	
578	523.30	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 4H), 2.60 - 2.44 (m, 7H), 1.44 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
579	524.10	2.03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.75 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
580	553.50	1.82	
581	554.30	2.69	
582	547.20	1.65	
583	540.43	3.43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			12.89 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (d, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 6.94 - 6.90 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.29 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.93 (s, 6H)
584	507.20	1.64	
585	525.00	2.03	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.29 (s, 3H).
586	580.00	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 29.3, 16.8 Hz, 4H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 7H), 0.96 (s, 7H).
587	542.31	2.09	
588	531.20	1.82	
589	495.18	1.46	
590	565.40	3.28	
591	516.27	2.05	
592	514.30	2.78	
593	554.40	2.70	
594	467.27	2.00	
595	533.50	1.90	
596	523.23	1.80	
597	539.30	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.88 - 1.63 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (s, 9H).
598	508.20	1.68	
599	551.53	3.14	
600	528.37	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, J = 11.0, 1.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (hept, 1H), 3.78 - 3.63 (m, J = 13.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.78 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, J = 12.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.24 - 1.07 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
601	587.50	1.78	
602	551.50	2.05	
603	432.04	2.02	
604	463.50	2.09	
605	557.50	1.89	
606	541.36	1.49	
607	490.50	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 5H), 2.31 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H).
608	538.20	1.88	
609	554.50	2.23	
610	463.50	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.79 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
611	570.40	3.23	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H).
612	538.50	1.90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
613	570.38	2.17	
614	494.30	1.58	
615	556.60	2.02	
616	553.40	2.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (tq, J = 12.4, 5.7 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
617	446.50	1.57	
618	559.28	2.08	
619	525.30	1.70	
620	540.43	2.73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (d, 2H), 7.75 - 7.34 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.29 - 7.26 (d, 1H), 6.92 - 6.89 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.51 - 2.29 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 11.76, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.67 - 0.64 (d, 3H)
621	521.30	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.29 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 0.97 (s, 2H).
622	523.20	1.91	
623	434.30	1.79	
624	538.20	1.92	
625	573.32	1.90	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
626	494.50	1.85	
627	449.00	1.45	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 29.1 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).
628	453.30	1.25	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 3H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).
629	563.24	2.89	
630	508.00	2.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 11H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 23H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 11H), 7.63 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 12H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 23H), 7.18 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 23H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 11H), 6.48 (s, 22H), 2.92 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 11H), 2.61 (d, J = 8.8 Hz, 23H), 2.30 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 11H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 11H), 1.61 (d, J = 3.5 Hz, 67H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 13H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 70H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 36H).
631	512.30	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
632	399.40	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.90 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
633	561.20	0.81	
634	482.00	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 0.97 (s, 6H).
635	451.40	1.29	
636	425.40	1.29	
637	457.30	2.84	
638	528.12	2.71	
639	565.60	2.28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.06 (m, 6H), 6.84 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
640	531.18	1.97	
641	519.50	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.19 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (p, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.04 (m, 4H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
642	530.23	1.88	
643	467.30	1.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 2H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
644	558.07	2.09	
645	566.30	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.39 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
646	441.26	1.88	
647	573.32	1.90	
648	524.00	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 3H), 4.28 - 3.92 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
649	433.25	2.10	
650	470.50	2.71	
651	604.38	2.31	
652	538.20	1.91	
653	421.26	1.73	
654	490.30	1.87	
655	568.40	2.98	
656	579.24	1.81	
657	556.30	2.67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.79 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
658	587.30	1.91	
659	591.29	1.53	
660	453.23	1.17	
661	537.43	2.87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 - 8.13 (d, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 7.04 - 6.91 (m, 3H), 6.69 - 6.66 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
662	480.30	1.25	
663	618.36	2.27	
664	541.33	1.78	
665	495.50	2.06	
666	437.00	1.04	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 41.7, 19.3 Hz, 7H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).
667	484.30	2.13	
668	516.21	1.81	
669	549.40	1.73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 14.8, 6.6 Hz, 5H), 6.85 (s, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 7H), 3.24 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.66 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).
670	401.30	1.67	
671	539.20	2.26	
672	503.21	3.11	
673	547.33	2.94	
674	463.30	1.59	
675	551.27	1.53	
676	547.20	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
677	579.30	1.65	
678	528.30	2.93	
679	511.20	2.09	
680	540.30	2.86	
681	516.30	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.78 (s, 1H), 13.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
682	537.43	3.01	
683	528.30	2.64	
684	604.32	2.30	
685	436.40	1.72	
686	586.35	2.21	
687	511.30	1.53	
688	557.40	1.85	
689	511.40	1.66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.31 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 2.57 (m, obsucured multiplet), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.14 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H).
690	479.00	1.25	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 4H), 6.90 (d, J = 30.5 Hz, 3H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).
691	547.20	0.77	
692	544.30	1.91	
693	508.26	1.94	
694	528.50	1.89	
695	538.26	2.00	
696	479.30	1.25	
697	588.15	3.05	
698	492.40	2.19	
699	529.39	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 6.92 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.74 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, J = 12.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, J = 11.7 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 (m, J = 11.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.11 (m, J = 23.3, 11.6 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
700	537.43	2.95	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
701	518.50	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.78 (s, 1H), 13.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.77 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
702	425.40	1.31	
703	523.23	1.51	
704	458.30	1.47	
705	534.50	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
706	545.21	2.10	
707	452.00	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (s, 4H), 1.29 (s, 6H).
708	525.50	1.60	
709	557.20	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
710	498.40	1.67	
711	618.36	2.11	
712	484.20	1.47	
713	522.50	1.83	
714	497.20	2.75	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.71 - 10.46 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 0.99 (s, 6H).
715	468.00	2.20	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 12.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).
716	564.29	2.14	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H), 12.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 31.5, 9.2, 6.4 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 16.6, 9.7 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 18.4, 8.3 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 6H).
717	539.60	1.71	
718	534.20	2.01	
719	558.30	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.86 - 1.68 (m, 5H), 1.00 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 2.2 Hz, 6H). **Due rotameri in rapporto di circa 1:1. Quindi due serie di picchi.**
720	542.34	2.02	
721	543.30	1.66	
722	521.00	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6H).
723	555.10	1.25	
724	525.25	1.76	
725	525.42	3.01	
726	483.20	1.17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.13 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
727	537.43	2.51	
728	520.21	1.83	
729	539.30	1.68	
730	504.30	1.65	
731	573.25	1.70	
732	523.23	1.69	
733	537.30	1.75	
734	516.21	1.82	
735	542.31	2.00	
736	511.30	1.56	
737	529.32	1.77	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.1, 6.5 Hz, 1H), 4.73 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, J = 12.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.80 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 (m, J = 20.3, 9.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.12 (m, J = 12.0 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
738	525.20	2.16	
739	536.16	1.92	
740	497.21	1.37	
741	547.60	1.97	
742	573.32	1.90	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (tt, J = 12.8, 6.5 Hz, 6H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
743	510.30	2.20	
744	518.12	2.21	
745	515.25	1.65	
746	482.50	2.86	10.67 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.63 (t, J = 7.80, 1H), 7.23 - 7.20 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.70 - 6.67 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.22 - 6.19 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.81 (s, 4H)
747	493.20	1.72	
748	497.51	2.65	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 - 7.92 (d, 1H), 7.46 (t, J = 7.03, 1H), 7.09 - 7.06 (d, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 3H), 6.52 - 6.49 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 2.67- 2.59 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H) , 1.56 - 1.34 (m, 4H)
749	532.20	1.80	
750	458.38	1.59	
751	542.40	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.49 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 0.99 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 12H).
752	461.40	1.73	
753	417.30	1.75	
754	550.20	2.11	
755	466.50	1.79	
756	516.22	1.82	
757	511.30	1.66	
758	525.20	2.17	
759	471.50	3.24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 6.74 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
760	487.11	1.32	
761	480.30	1.47	
762	538.20	1.91	
763	498.30	1.45	
764	511.40	1.64	1H NMR (400 MHz, Ethanol-d6) δ 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 2H), 1.32 (s, 6H) 1.32 (obsucured m, 1H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
765	480.00	1.51	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, J = 41.2 Hz, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.37 - 4.01 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
766	533.31	1.88	
767	480.30	1.86	
768	535.32	2.59	
769	551.13	2.13	
770	512.20	1.25	
771	589.00	2.38	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
772	604.50	2.25	
773	544.30	1.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.48 (s, 2H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.81 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
774	546.21	1.75	
775	557.24	2.72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (t, J = 7.80, 1H), 8.86 - 8.83 (d, 1H), 7.62 - 7.59 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
776	547.60	1.97	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.74 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 1.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
777	524.30	1.89	
778	551.40	2.22	
779	554.60	1.79	
780	610.38	2.24	
781	484.30	1.20	
782	579.27	2.29	
783	531.30	1.98	
784	463.30	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.80 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.41 (dp, J = 3.5, 1.9 Hz, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
785	496.60	2.96	
786	519.42	2.53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 7.76 - 7.56 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.74 - 7.61 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
787	533.22	2.05	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
788	544.30	1.65	
789	523.30	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.23 (bs, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.25 (dddd, J = 11.9, 7.3, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.36 - 0.26 (m, 2H).
790	451.00	1.10	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.07 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 4.36 - 4.09 (m, 5H), 2.44 (s, 5H), 1.82 (s, 3H).
791	485.50	2.71	
792	470.32	1.38	
793	519.20	1.87	
794	432.40	1.50	
795	571.34	3.04	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.04 (t, J = 8.04, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.32 - 7.29 (d, 1H), 7.18 - 7.15 (d, 1H), 6.93 - 6.89 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (d, 2 H), 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.39 (t, J = 12.41, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.78 - 0.75 (d, 3H)
796	538.60	0.97	
797	481.00	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).
798	536.00	201.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
799	427.30	1.90	
800	432.36	1.60	
801	518.22	2.05	
802	466.33	1.61	
803	525.42	2.97	
804	580.20	2.19	
805	452.30	1.24	
806	443.18	2.74	
807	542.30	1.70	
808	521.20	1.81	
809	425.30	1.72	
810	588.15	2.07	
811	525.30	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.32 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
812	561.50	1.75	
813	493.20	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
814	539.50	1.44	
815	526.10	1.98	
816	478.50	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
817	503.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 7.31 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.24 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.00 (s, 6H).
818	601.31	1.90	
819	490.00	1.68	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 21.2, 8.3 Hz, 4H), 4.10 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).
820	460.00	1.68	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 3H), 7.99 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 15.8 Hz, 4H), 2.36 (d, J = 14.8 Hz, 6H).
821	456.10	2.19	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 - 7.99 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.06 - 6.77 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)
822	498.50	1.46	
823	468.40	2.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).
824	545.28	2.00	
825	480.00	1.33	
826	466.00	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.67 (d, J = 14.3 Hz, 4H).
827	566.30	1.11	
828	549.43	2.97	
829	463.17	1.86	
830	537.43	2.98	
831	518.20	2.12	
832	518.20	1.71	
833	510.30	1.41	
834	511.20	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.56 (d, J = 14.3 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
835	552.20	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.75 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
836	511.30	1.66	
837	556.50	1.90	
838	523.40	1.50	
839	538.20	1.89	
840	492.00	1.29	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).
841	441.40	1.82	
842	562.34	3.06	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.30 - 7.27 (d, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (t, J = 12.09, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.84 - 0.81 (d, 3H)
843	546.20	1.86	
844	526.30	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.26 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
845	554.50	1.94	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
846	553.60	1.81	
847	494.30	1.81	
848	553.50	1.79	
849	495.00	1.81	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.93 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 24.9 Hz, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).
850	570.30	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.03 - 0.95 (m, 12H).
851	553.60	1.64	
852	424.19	2.24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.20 (dq, J = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
853	531.30	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
854	467.00	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.89 (s, 2H), 0.75 (s, 2H).
855	480.00	1.32	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.12 (d, J = 28.2 Hz, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.41 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 2.83 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (s, 2H).
856	529.02	2.55	
857	554.50	2.13	
858	567.27	1.72	
859	590.30	2.21	
860	563.30	1.99	
861	505.00	1.80	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.28 (d, J = 30.8 Hz, 6H).
862	483.40	3.22	
863	497.31	1.53	
864	573.28	1.92	
865	531.00	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 3H), 6.91 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
866	523.20	1.83	
867	583.22	2.27	
868	545.00	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.12 (s, 9H).
869	517.50	2.19	
870	479.32	1.22	
871	593.00	1.81	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.25 - 8.09 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
872	517.18	1.89	
873	449.50	1.57	
874	565.20	2.24	
875	521.20	2.14	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
876	494.30	1.53	
877	524.10	2.66	
878	520.21	1.84	
879	470.50	1.46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.72 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 11.9, 4.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 11.8, 9.1, 3.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (ddd, J = 13.4, 9.1, 4.1 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 0.97 (s, 3H).
880	414.00	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.77 (s, 10H), 5.57 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).
881	556.50	1.87	
882	494.30	2.08	
883	497.31	1.93	
884	567.33	1.72	
885	481.00	1.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.91 (s, 3H), 6.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.01 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).
886	514.31	2.83	
887	556.50	2.03	
888	550.30	1.84	
889	533.28	1.82	
890	508.00	2.50	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
891	525.23	1.52	
892	494.50	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			13.20 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 21.6, 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 0.5H), 7.40 (s, 0.5H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).
893	521.50	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
894	543.22	2.35	
895	465.30	1.23	
896	509.30	1.50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 25.8, 6.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.05 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
897	553.20	2.16	
898	552.30	1.68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 3.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 11.1, 6.7 Hz, 9H).
899	496.00	2.06	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.65 (d, J = 27.5 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
900	517.20	2.25	
901	552.20	1.97	
902	559.08	1.65	
903	509.40	1.78	
904	530.40	1.97	
905	539.60	1.47	
906	526.30	2.85	
907	570.11	2.03	
908	505.31	2.55	
909	548.30	2.13	
910	496.30	1.60	
911	457.40	2.29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
912	578.16	2.04	
913	515.25	1.64	
914	539.50	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.80 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (dt, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
915	539.30	1.71	
916	513.41	3.01	
917	552.30	1.99	
918	435.50	1.96	
919	537.43	2.98	
920	537.43	2.79	
921	509.60	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 0H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.68 - 1.19 (m, 7H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
922	555.37	1.78	
923	544.33	2.84	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
924	540.30	1.98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.70 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
925	525.30	1.45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.24 - 3.70 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
926	568.40	2.68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.76 (dq, J = 12.5, 6.2 Hz, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
927	466.40	1.75	
928	523.23	1.56	
929	485.50	2.73	
930	535.20	1.97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.88 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
931	542.30	3.60	
932	535.20	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 6.89 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
933	559.21	2.09	
934	554.30	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.23 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 9.9, 7.2 Hz, 5H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
935	545.28	1.97	
936	543.20	1.93	
937	495.20	1.97	
938	507.11	2.63	
939	504.30	2.21	
940	511.20	1.62	
941	559.30	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.25 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.47 (m, 3H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
942	530.22	1.93	
943	479.40	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.76 (s, 2H), 6.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.52 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (s, 6H).
944	542.13	1.92	
945	517.00	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J = 50.3 Hz, 5H), 7.00 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.13 (s, 3H).
946	390.00	1.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.22 - 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
947	540.43	2.73	
948	494.30	1.56	
949	525.30	1.56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.31 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.22 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
950	549.20	1.98	
951	524.50	1.09	
952	530.30	2.05	
953	554.40	1.93	
954	521.40	1.81	
956	582.29	2.05	
956	537.43	2.97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (d, 1H), 7.62 - 7.56 (d, 2H), 7.33 (t, J = 7.91, 1H), 7.20 - 7.17 (d, 1H), 7.06 - 7.01 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.66 - 6.63 (d, 1H), 6.45 (s, 2 H), 3.84 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)
957	524.30	1.67	
958	525.40	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.42 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
959	498.30	2.03	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
960	541.50	1.60	
961	579.23	2.23	
962	546.50	1.27	
963	441.20	1.89	
964	596.34	2.15	
965	526.30	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.28 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
966	498.40	2.55	
967	579.20	2.38	
968	471.69	3.25	
969	618.40	3.26	
970	727.50	0.68	1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 10H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 1.92 (d, J = 1.9 Hz, 12H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
971	553.28	1.80	
972	542.30	1.77	
973	554.50	2.03	
974	533.20	1.99	
975	546.20	1.72	
976	495.30	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.12 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 1.98 (s, 6H).
977	528.12	2.75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 7.79 - 7.76 (d, 1H), 7.65 (t, J = 8.02, 1H) 7.53 - 7.50 (d, 1H), 7.47 - 7.44 (d, 1H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 2 H), 6.72 - 6.69 (d, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
978	571.32	2.42	
979	525.25	1.66	
980	520.20	1.85	
981	536.17	1.94	
982	484.29	1.41	
983	442.58	2.86	
984	955.13	2.98	
985	446.00	1.35	
986	462.50	1.32	
987	523.30	1.58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 10.2, 9.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (q, J = 7.9, 6.0 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H)(NH2 under H2O peak).
988	540.50	1.69	
989	566.50	2.20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.79 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
990	499.70	1.83	
991	542.40	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.15 (q, J = 10.8, 10.2 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
992	525.40	1.50	
993	554.10	2.16	
994	573.30	1.93	
995	539.30	1.53	
996	547.20	2.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.02 (s, 5H), 1.71 (s, 2H).
997	530.27	2.03	
998	527.20	1.42	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.47 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.59 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 8.4 Hz, 6H).
999	582.20	2.20	
1000	521.20	2.16	
1001	545.11	1.50	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1002	532.20	2.21	
1003	401.00	1.90	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 7.59 (s, 3H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.48 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).
1004	556.35	1.83	
1005	530.23	1.86	
1006	538.19	1.91	
1007	560.20	2.07	
1008	432.50	1.41	
1009	542.30	2.75	
1010	528.40	1.78	
1011	525.60	1.62	
1012	603.34	1.87	
1013	556.40	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
1014	555.43	3.03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 - 7.75 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (d, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d , 6H), 0.95 (s, 6H)
1015	489.50	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
1016	531.30	2.32	
1017	525.30	1.82	
1018	510.34	1.42	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1019	534.50	2.07	
1020	524.24	1.82	
1021	572.16	2.16	
1022	566.20	2.10	
1023	525.18	1.65	
1024	477.25	1.81	
1025	511.30	1.49	
1026	519.28	1.82	
1027	532.50	1.54	
1028	546.22	1.79	
1029	470.30	1.28	
1030	530.22	1.91	
1031	469.23	2.08	
1032	503.50	2.07	
1033	493.00	1.86	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
1034	520.20	2.08	
1035	503.21	3.11	
1036	424.20	1.63	
1037	431.40	1.90	
1038	476.50	1.21	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 2.81 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J =2 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.04 (s, 6H). **I tre protoni sono sepolti sotto il picco dell'acqua, quindi l'integrazione è spostata.**
1039	463.30	1.60	
1040	525.40	1.42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1041	530.30	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 0H), 2.58 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1042	502.36	1.81	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, J = 10.2, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, J = 12.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, J = 11.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.50 (m, J = 20.8, 9.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.09 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1043	565.27	1.87	
1044	508.50	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.81 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 12.50 - 12.35 (m, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
1045	469.26	2.08	
1046	427.19	1.83	
1047	504.50	2.10	
1048	531.42	2.96	
1049	523.20	1.87	
1050	453.30	1.93	
1051	528.30	2.93	
1052	508.30	2.19	
1053	549.17	2.00	
1054	512.51	2.61	
1055	479.30	1.17	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 17.7, 10.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 13.0

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 8.3 Hz, 9H).
1056	542.23	3.03	
1057	493.30	2.57	
1058	450.00	1.17	
1059	538.60	1.19	
1060	564.29	2.14	
1061	540.40	2.98	
1062	553.50	1.82	
1063	541.33	3.03	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 8.80 - 8.78 (d, 1H), 8.19 - 8.17 (d, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (d, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.34 (t, J = 11.87, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.82 - 0.79 (d, 3H)
1064	439.40	1.94	
1065	556.60	1.96	
1066	497.50	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 0H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 0H), 3.63 (ddd, J = 16.6, 10.6, 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.37 (s, (3+1.5)H), 1.51 (ddt, J = 13.5, 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.41 (ddd, J = 13.4, 9.2, 4.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.02 (s, 1.5H), 0.93 (s, 3H). Rotamers in 2:1 ratio
1067	498.30	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.52 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.07 (q, J = 6.7, 6.1 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1068	579.24	2.30	
1069	541.33	3.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 - 8.74 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
1070	485.50	3.11	
1071	480.30	1.84	
1072	531.30	1.83	
1073	556.31	2.06	
1074	485.40	1.42	
1075	495.00	1.30	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 51.5 Hz, 6H), 3.99 (d, J = 59.4 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
1076	553.50	1.76	
1077	541.19	2.27	
1078	466.30	1.37	
1079	562.20	2.25	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.96 (s, 4H), 6.47 (s, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (d, J = 25.1 Hz, 7H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1080	589.31	1.91	
1081	497.21	1.62	
1082	473.20	1.71	
1083	516.20	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.75 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1084	467.31	1.65	
1085	480.00	1.43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.0 Hz, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).
1086	478.30	1.96	
1087	511.26	1.62	
1088	572.19	1.89	
1089	480.30	1.89	
1090	571.34	3.21	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (t, J = 7.91, 1H), 8.88 - 8.85 (d, 1H), 7.78 - 7.75 (d, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 5H), 3.23 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.31 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
1091	524.30	2.32	
1092	575.31	1.84	
1093	464.30	1.36	
1094	524.40	1.86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.03 (td, J = 14.0, 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.74 - 1.47 (m, 3H), 1.21 (q, J = 13.7, 12.8 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1095	524.10	2.00	
1096	515.30	1.42	
1097	570.60	2.04	
1098	570.50	2.13	
1099	528.19	1.87	
1100	500.20	1.63	
1101	479.00	1.22	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 29.4 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.16 (d, J = 12.9 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2.20 (d, J = 25.7 Hz, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).
1102	503.00	1.86	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.29 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 2.05 (s, 6H).
1103	536.50	1.91	
1104	459.18	1.96	
1105	560.50	2.08	
1106	456.50	2.78	
1107	523.20	1.79	
1108	557.25	2.41	
1109	542.30	1.92	
1110	530.20	2.09	
1111	544.50	1.77	
1112	559.32	1.87	
1113	613.50	2.15	
1114	526.20	2.19	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.2 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1115	520.20	1.47	
1116	541.33	1.58	
1117	514.30	2.86	
1118	517.20	2.23	
1119	532.20	1.87	
1120	503.21	3.01	
1121	556.50	1.91	
1122	560.50	1.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.23 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1123	528.30	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1124	439.30	1.90	
1125	509.30	1.66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 - 8.78 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.25 (tt, J = 7.1, 3.7 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.57 (q, J = 8.6, 8.2 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.82 - 0.74 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H).
1126	546.13	2.47	
1127	528.20	1.86	
1128	456.38	2.97	
1129	490.40	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 6H), 2.07 (s, 3H).
1130	535.20	1.82	
1131	495.40	3.25	
1132	537.50	1.76	
1133	534.20	2.19	
1134	525.33	1.67	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.29 (s, 4H), 1.40 (s, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.96 (s, 6H).
1135	553.50	1.83	
1136	525.40	1.73	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1137	427.27	2.61	
1138	565.20	2.26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.38 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
1139	534.12	2.71	
1140	537.43	2.95	
1141	483.20	1.28	
1142	502.14	1.78	
1143	548.20	2.12	
1144	556.60	1.96	
1145	525.33	1.64	
1146	549.43	2.81	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.19 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (d, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (d, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
1147	547.33	2.68	
1148	475.20	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 7H), 1.04 (s, 10H).
1149	558.30	2.00	
1150	551.50	2.09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, 4H), 6.81 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 2H), 4.45 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.22 (d, J = 5.9 Hz, 6H).
1151	538.20	1.87	
1152	433.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.21 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 1.30 (d, J = 48.6 Hz, 14H), 1.11 - 0.97 (m, 5H), 0.60 (s, 3H).
1153	498.00	2.34	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 25.3, 6.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
1154	405.21	1.94	
1155	546.20	1.81	
1156	556.50	2.03	
1157	556.50	1.82	
1158	491.00	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.56 (s, 2H), 0.87 (s, 3H).
1159	542.20	1.58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1160	567.60	1.74	
1161	495.00	1.38	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.01 (s, 5H), 4.38 (d, J = 100.8 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).
1162	540.30	3.03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 4H), 2.21 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1163	548.30	2.13	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1164	448.50	1.41	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 14.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.26 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).
1165	529.20	2.31	
1166	556.30	2.49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (dt, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 18.5, 9.9 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
1167	455.40	2.18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
1168	562.04	3.03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.36 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.96 (s, 6H)
1169	530.22	1.76	
1170	570.60	2.04	
1171	570.44	3.29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (d, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 5H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.52, 1H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.71 - 0.68 (d, 3H)
1172	451.30	1.74	
1173	519.20	1.97	
1174	544.23	1.92	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1175	425.30	1.82	
1176	530.30	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 0H), 2.58 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1177	535.32	2.85	
1178	537.43	3.07	
1179	534.20	1.99	
1180	540.40	1.98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 16.7, 7.6 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.69 - 1.48 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1181	553.50	1.77	
1182	511.20	1.47	
1183	519.12	2.47	
1184	555.43	2.90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.12 - 7.09 (d, 1H), 6.93 - 9.85 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.42, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.78 - 0.75 (d, 3H)
1185	534.12	2.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.09 (d, 1H), 8.04 - 8.01 (d, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.58 - 6.56 (d, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.25, 2H), 2.28 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3H), 2.02 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.02, 3H)
1186	465.50	3.00	
1187	580.20	2.21	
1188	548.20	2.08	
1189	556.35	2.01	
1190	436.30	1.73	
1191	498.30	1.56	
1192	539.40	2.42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1193	542.40	2.00	
1194	556.19	2.05	
1195	459.36	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, J = 12.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.91 (m, J = 12.1, 9.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, J = 12.8 Hz, 6H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1196	496.50	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.7, 4.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (ddd, J = 11.9, 9.2, 3.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (ddd, J = 13.4, 9.2, 4.3 Hz, 2H), 1.21 (dt, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 0.94 (s, 3H).
1197	558.30	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
1198	511.30	1.55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.36 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1199	496.50	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 - 12.41 (m, 1H), 11.80 (bs, 1H), 8.26 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.49 - 6.38 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 5H), 1.97 (s, 6H), 1.56 - 1.31 (m, 2H), 0.89 (s, 6H).
1200	462.60	1.55	
1201	596.34	2.23	
1202	548.20	2.13	
1203	527.50	1.40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 0H), 8.35 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 0H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 0H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 0H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (dt, J = 11.6, 4.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.51 (ddd, J = 13.6, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.02 (s, 3H). **Rapporto rotameri circa 5:1**
1204	519.12	2.56	
1205	612.32	2.29	
1206	539.23	1.89	
1207	533.20	1.91	
1208	470.28	2.20	
1209	573.30	1.97	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 14.58 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 64.6, 37.5 Hz, 7H), 6.89 (d, J = 40.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.39 (s, 7H).
1210	556.40	2.99	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 14.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.13 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.00 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 12H), 0.89 (t, J = 12.3 Hz, 1H).
1211	453.30	1.97	
1212	534.20	1.87	
1213	525.50	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.80 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 4H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
1214	541.33	1.59	
1215	482.30	1.24	
1216	555.29	2.40	
1217	446.30	1.77	
1218	542.40	2.93	
1219	403.00	1.70	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.77 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).
1220	493.20	0.72	
1221	523.10	2.01	
1222	556.40	1.85	
1223	496.00	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.65 (d, J = 36.4 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).
1224	525.36	1.23	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1225	549.43	2.95	
1226	468.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.68 (d, J = 12.5 Hz, 4H).
1227	555.26	2.37	
1228	518.22	1.99	
1229	515.10	2.25	
1230	551.20	1.82	
1231	450.30	1.78	
1232	455.30	2.04	
1233	503.00	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.20 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
1234	532.20	1.84	
1235	493.00	1.74	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 130.1, 74.1 Hz, 7H), 4.30 (d, J = 79.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
1236	457.30	1.26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.17 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.35 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.96 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
1237	466.00	1.20	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).
1238	543.22	2.35	
1239	482.00	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.04 (d, J = 30.5 Hz, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.66 (d, J = 20.8 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1240	525.40	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H, **oscurato da picco solvente**),2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1241	556.30	2.50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (tt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
1242	498.30	1.77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.30 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1243	455.23	2.02	
1244	525.42	2.95	
1245	532.20	1.90	
1246	455.00	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.66 (d, J = 22.4 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).
1247	525.30	1.61	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.1, 7.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 2.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1248	551.40	1.81	
1249	535.50	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
1250	455.30	2.04	
1251	535.32	2.59	
1252	512.30	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.04 (bs, 1H), 6.50 (bs, 1H), 6.16 (bs, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (bs, 1H), 2.15 (bs, 1H), 1.85 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1253	517.00	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
1254	572.40	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1255	551.53	3.15	
1256	452.40	1.77	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1257	578.15	2.02	
1258	556.40	2.20	
1259	524.60	1.51	
1260	590.33	2.18	
1261	494.50	1.86	
1262	509.30	1.51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.06 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1263	557.22	2.39	
1264	568.90	2.98	
1265	425.30	1.76	
1266	558.30	2.04	
1267	558.30	2.75	
1268	563.30	2.00	
1269	570.30	1.86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.27-2.15 (obscured m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1270	539.37	1.68	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 14.94 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 18.0, 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.44 (d, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.07 (d, J = 5.4 Hz, 9H).
1271	497.26	1.52	
1272	504.50	1.47	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1273	464.50	1.25	
1274	565.20	1.98	
1275	560.24	2.67	
1276	543.43	2.75	
1277	538.20	1.94	
1278	490.00	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).
1279	556.40	2.92	
1280	481.50	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 6H).
1281	584.20	2.29	
1282	528.27	1.94	
1283	525.30	1.70	
1284	554.20	1.94	
1285	502.30	157.00	
1286	542.16	1.90	
1287	524.30	1.47	
1288	499.35	1.42	
1289	556.40	2.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1290	504.20	1.70	
1291	420.40	1.77	
1292	425.00	1.60	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.87 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 12.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.29 (s, 6H).
1293	545.13	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1294	475.20	4.69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 1.07 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).
1295	523.20	2.12	
1296	526.20	1.89	
1297	466.00	2.03	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.66 (d, J = 16.9 Hz, 4H).
1298	447.40	1.73	
1299	543.13	2.65	
1300	504.20	2.01	
1301	552.20	2.01	
1302	516.25	1.67	
1303	568.35	2.14	
1304	582.28	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.68 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.62 (qd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 2.98 (dt, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.21 - 1.79 (m, 5H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1305	485.20	2.18	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.71 (s, 1H), 8.11 - 7.78 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.20 (d, J = 8.8 Hz, 10H). 1H NMR (400 MHz, DMSO) ? 7.30 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.19 (s, 9H).
1306	456.08	2.91	
1307	450.30	1.79	
1308	557.24	2.64	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.78 - 8.75 (d, 1H), 7.90 - 7.87 (d, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.96 - 6.93 (d, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 4.05 (t, J = 9.23, 1H), 3.80 - 3.77 (d, 2H), 3.48 (t, J = 9.45, 1H), 2.9 6 - 2.86 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.36 - 1.34 (m, 6H), 1.07 - 1.04 (d, 6H)
1309	556.34	3.03	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.47 - 8.44 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (d, 1H), 6.74 - 6.70 (d, 1H), 3.79 - 3.76 (d, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.1 3 (s, 6H), 1.07 - 1.04 (d, 6H)
1310	467.00	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.67 (d, J = 17.0 Hz, 4H).
1311	484.00	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).1H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.34 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.5

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
1312	507.50	1.66	
1313	568.40	2.73	
1314	469.26	2.08	
1315	578.16	2.04	
1316	511.20	1.24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.74 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
1317	521.30	1.88	
1318	441.19	1.93	
1319	604.30	3.24	
1320	533.22	3.07	
1321	488.50	2.74	
1322	497.15	1.62	
1323	579.45	3.40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.20 (s, 1H), 7.86 - 7.83 (d, 1H), 7.73 - 7.70 (d, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.33 (t, J = 8.13, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.06 - 1.9 8 (m, 1H), 1.15 (m, 4H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.81 (s, 6H)
1324	545.21	2.05	
1325	525.50	2.00	
1326	549.43	2.77	
1327	525.30	1.74	
1328	539.60	1.73	
1329	532.30	1.85	
1330	479.30	2.16	
1331	442.21	1.80	
1332	554.10	2.14	
1333	540.31	1.96	
1334	466.23	1.66	
1335	498.40	1.68	
1336	549.43	3.01	
1337	533.22	3.10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 - 8.07 (d, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 4H), 7.18 - 7.15 (d, 1H), 7.93 - 7.90 (m,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			4H), 6.60 - 6.57 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.04 (q, J = 6.92, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.31 (t, J = 6.92, 3H)
1338	481.00	1.10	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).
1339	607.21	2.04	
1340	557.00	1.91	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.57 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
1341	539.20	1.83	
1342	494.00	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.33 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.00 (s, 2H).
1343	494.40	1.60	
1344	505.31	2.55	
1345	538.60	1.23	
1346	509.00	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1347	496.00	2.28	
1348	592.19	1.91	
1349	445.22	2.12	
1350	442.21	1.80	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1351	522.00	1.87	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 67.1, 10.4 Hz, 5H), 4.78 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (d, J = 5.9 Hz, 6H).
1352	499.30	1.61	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.22 - 13.30 (m, 1H), 12.56 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 5.31 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.5, 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1353	464.00	1.53	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.86 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
1354	497.21	1.50	
1356	424.30	1.84	
1356	540.00	3.27	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1357	496.20	2.09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 1.21 (h, J = 10.9, 10.4 Hz, 4H).
1358	465.39	3.36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.0 (s, 1H), 7.98 - 7.95 (d, 1H), 7.75 - 7.72

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.14 (s, 9H)
1359	586.60	2.24	
1360	548.60	1.60	
1361	587.30	2.22	
1362	546.20	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.32 (d, J = 54.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 2.36 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1363	525.50	1.65	
1364	522.30	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (ddt, J = 17.6, 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.90 - 0.79 (m, 3H).
1365	593.20	2.40	
1366	580.50	1.89	
1367	550.40	2.69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 4.01 (dd, J = 15.5, 9.3 Hz, 3H), 3.79 (q, J = 14.0, 13.4 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1368	583.20	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.9 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1369	500.30	1.27	
1370	521.50	2.27	
1371	571.40	1.57	
1372	509.00	1.34	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.97 (s, 3H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H).
1373	472.50	1.50	
1374	557.08	2.48	
1375	527.20	1.99	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 5.38 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (ddt, J = 9.8, 7.1, 3.7 Hz, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 6H).
1376	509.30	2.27	
1377	528.60	1.89	
1378	484.30	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 - 6.37 (m, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H, **coperto da picco solvente**), 2.28 (s, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.54 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 7H), 1.47 - 1.03 (m, 7H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1379	456.20	1.38	
1380	594.50	1.84	
1381	570.45	1.21	
1382	541.40	0.80	
1383	552.50	1.18	
1384	466.30	1.45	
1385	556.30	2.20	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1386	430.30	1.14	
1387	595.30	2.32	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1388	653.40	1.88	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 20.5, 12.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (td, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 12H), 1.23 - 1.12 (m, 3H).
1389	584.40	1.34	
1390	481.30	2.02	
1391	590.60	2.05	
1392	499.00	1.23	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.09 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).
1393	532.00	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.23 (d, J = 15.3 Hz, 9H), 2.07 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1394	526.00	1.67	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.3 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 4.01 (s, 2H), 3.83 (d, J = 19.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1395	557.36	2.50	
1396	540.00	3.26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 2.43 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 2.08 (ddt, J = 32.6, 13.3, 6.3 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 17.5 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1397	538.30	1.25	
1398	524.30	1.17	
1399	538.30	1.25	
1400	558.34	2.73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 22.1, 7.6 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1401	430.00	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 6.82 - 6.61 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 2H).
1402	561.40	2.07	
1403	541.00	1.79	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.24 - 3.99 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1404	661.40	1.84	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.39 (q, J = 16.4, 13.3 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.09 (dd, J = 12.5, 6.8 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
1405	568.39	1.26	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.70 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.62 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
1406	529.20	2.32	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.07 (dt, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.07 (dq, J = 119.9, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 7H).
1407	542.50	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 7.82 (broad s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.02 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1408	481.00	1.15	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 5H), 7.14 (d, J = 42.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.53 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).
1409	556.50	2.19	
1410	547.50	2.33	
1411	512.50	1.78	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 13.85 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (bra s, 1H), 3.24 (br t, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.78 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 6H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1412	481.40	1.77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 4.43 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H).
1413	509.00	1.17	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 - 6.86 (m, 4H), 4.14 (d, J = 84.4 Hz, 7H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1414	590.60	1.63	
1415	551.00	1.46	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1416	512.30	3.06	
1417	552.60	1.19	
1418	543.20	2.40	
1419	471.50	1.79	
1420	404.30	1.03	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 2H, obscured by solvent peak), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1421	515.00	1.27	H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 18.9, 8.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 19.9, 9.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 49.8, 18.9 Hz, 7H), 3.80 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).
1422	534.00	1.72	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 26.0 Hz, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
1423	430.30	1.27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1424	572.30	1.50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 - 12.38 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.10 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1425	511.00	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 4H), 4.28

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			- 4.12 (m, 4H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1426	565.34	2.30	
1427	537.30	2.11	
1428	518.00	1.43	
1429	662.20	2.07	
1430	558.30	1.84	
1431	512.50	1.56	
1432	565.50	1.94	
1433	485.00	1.12	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.28 (s, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
1434	566.06	1.77	
1435	562.50	1.62	
1436	525.30	1.89	
1437	551.20	1.81	
1438	472.50	1.31	
1439	516.30	1.40	
1440	557.30	2.44	
1441	526.60	1.33	
1442	538.30	1.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 3H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (bs, 1H), 1.95 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 6H), 0.95 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 6H).
1443	528.40	1.83	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 13.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 12.3, 9.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1444	556.30	1.69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.15 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.2 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1445	576.60	1.63	
1446	501.20	2.12	
1447	562.60	1.61	
1448	556.60	1.68	
1449	494.00	1.33	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 3H), 4.34 (s, 10H), 4.04 (s, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1450	542.81	2.48	
1451	529.10	2.41	
1452	570.00	2.19	
1453	509.00	1.64	
1454	508.00	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 4H), 4.10 (d, J = 78.6 Hz, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1455	458.50	1.10	
1456	579.45	3.55	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.80-3.77 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 0.97-0.94 (d, 3H)
1457	508.00	1.66	
1458	551.20	2.14	
1459	584.60	1.54	
1460	523.20	1.89	
1461	568.60	1.54	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1462	512.30	1.36	
1463	552.30	1.42	
1464	531.08	2.14	
1465	571.30	2.55	
1466	525.30	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).
1467	548.60	1.59	
1468	416.16	2.91	
1469	584.60	1.57	
1470	523.00	1.73	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.92 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.32 (s, 3H
1471	526.28	1.08	
1472	570.30	1.88	
1473	514.50	1.40	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 15.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H) **sovrapp. con** 2.65-2.72 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). **Rivelati alcuni segni di grasso**
1474	494.00	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1475	523.20	2.37	
1476	510.00	1.37	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 19.2, 7.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 33.8, 9.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1477	542.96	2.48	
1478	504.50	2.19	
1479	605.20	2.43	
1480	508.00	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1481	468.20	2.80	
1482	585.30	2.29	
1483	571.00	3.17	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1484	554.60	2.01	
1485	528.34	1.30	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.90 (dt, J = 17.7, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(s, 1H), 2.19 (td, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (dq, J = 12.4, 6.3 Hz, 3H), 1.77 (ddd, J = 14.3, 8.9, 5.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 8H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H). **Due serie di picchi dovute ad una miscela 1:1 di olefina ed emi-acetale.**
1486	483.20	2.14	
1487	528.34	1.21	
1488	524.28	1.21	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (td, J = 13.6, 13.1, 6.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1489	460.30	1.56	
1490	544.60	1.79	
1491	525.30	1.90	
1492	537.30	1.84	
1493	553.50	2.20	
1494	510.30	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (q, J = 9.5, 8.6 Hz, 2H), 0.92 (s, 6H).
1495	528.50	1.43	
1496	518.22	2.99	DMSO(d6) δ 8.86 - 8.84 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (d, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 8.01 - 7.99 (d, 1H), 7.84 (t, J = 7.81, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.13 (s, 9H)
1497	573.10	1.77	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			8.03 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 3.92 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1498	495.00	1.23	
1499	545.03	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.71 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 2.04 (qd, J = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1500	474.30	1.34	
1501	514.24	2.00	
1502	567.40	2.39	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 12H).
1503	475.30	1.27	
1504	553.00	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.42 (s, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1505	432.30	1.31	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1506	538.30	1.29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 - 8.48 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (h, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (qq, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 1.68 (tq, J = 8.5, 5.2, 4.7 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1507	418.30	1.17	
1508	576.60	1.61	
1509	509.00	1.70	
1510	458.30	1.48	
1511	446.20	1.49	
1512	525.30	2.31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 21.0, 10.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (bs, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1513	507.50	2.16	
1514	525.30	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.28 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1515	556.50	1.83	
1516	510.30	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (ddd, J = 11.4, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.59

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(m, 1H), 1.37 (td, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 0.62 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
1517	511.20	1.92	
1518	505.20	2.18	
1519	563.20	2.13	
1520	676.60	2.46	
1521	560.50	1.61	
1522	627.44	1.34	
1523	540.00	1.67	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.19 (d, J = 38.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.44 (s, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1524	472.30	1.23	
1525	504.30	2.22	
1526	557.30	2.22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1527	552.30	1.42	
1528	535.50	1.76	
1529	540.30	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J = 19.9, 9.8, 4.6 Hz, 3H), 1.26 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1530	555.20	2.34	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1531	569.50	2.01	
1532	542.60	1.89	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 14.55 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.57 (br m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 4.75 and 5.49 (br m, 2H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.11 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H), 1.42-1.36 (br m, 6H), 1.21 (br s, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1533	604.60	2.10	
1534	460.30	1.03	
1535	578.60	1.78	
1536	420.20	1.09	
1537	539.30	2.17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1538	484.30	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 - 12.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.38 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.36 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1539	493.00	1.72	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (s, 2H), 7.50 (d, J = 32.1 Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.31 (d, J = 65.9 Hz, 4H), 4.05 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1540	564.50	1.69	
1541	510.00	1.37	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 19.4, 7.9 Hz, 2H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.44 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 34.0, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1542	500.00	1.45	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.27 - 4.12 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 2.40 (s, 7H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
1543			
1544	524.40	1.89	
1545	577.60	2.29	
1546	500.00	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1547	516.50	1.47	
1548	572.20	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 15.07 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.93 (ddd, J = 13.4, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 9H).
1549	578.55	3.75	7.61-7.58 (d, 1H), 7.46 (t, J=7.15, 1H), 7.21-7.18 (d, 1H), 7.04-7.01 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80-6.68 (m, 2H), 6.51-6.47 (d, 1H),6.32-6.28 (d,3H), 3.76-3.74 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 0.96 -0.93 (d, 6H)
1550	458.30	1.75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.22 - 2.17

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1551	456.38	3.05	
1552	569.30	2.40	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 20.4, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).
1553	496.50	1.95	
1554	562.60	1.59	
1555	557.00	1.46	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 26.1, 10.6 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.25 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1556	458.30	1.72	
1557	548.50	1.60	
1558	551.50	1.75	
1559	621.30	2.35	
1560	611.50	2.06	
1561	500.30	1.73	
1562	550.40	2.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 6.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.79 (d, J = 16.5 Hz, 4H), 3.00 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 6H).
1563	571.20	2.73	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (dt, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.18 (dtd, J = 12.0, 9.2, 7.9, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (dh, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H),
1564	415.20	1.49	
1565	502.00	1.13	
1566	616.50	1.99	
1567	572.40	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1568	444.00	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (d, J = 21.1 Hz, 9H), 1.14 (s, 9H).
1569	578.30	2.63	
1570	558.98	2.36	
1571	456.40	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 8.8, 4.7, 4.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.50 (dq, J = 8.8, 5.5, 3.7 Hz, 2H).
1572	590.20	2.24	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.70 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
1573	448.20	1.32	
1574	566.20	1.43	
1575	474.20	1.13	
1576	509.00	1.41	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 19.4, 7.9 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 24.9 Hz, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).
1577	538.40	1.91	
1578	579.52	1.50	
1579	573.35	2.17	
1580	515.02	2.35	
1581	556.50	1.83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 - 12.53 (s,1H), 8.17 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1582	509.00	1.34	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.97 (s, 3H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.32 (s, 4H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H).
1583	488.00	1.31	
1584	536.40	2.49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 7.19 (dt, J = 30.9, 7.9 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 22.6 Hz, 4H), 4.16 - 3.92 (m, 4H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7.5, 2.5 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1585	441.50	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 - 8.85 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
1586	604.60	2.09	
1587	542.00	1.75	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.70 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 33.5, 9.7 Hz, 5H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1588	617.30	2.64	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.39 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.96 - 3.68 (m, 2H), 2.29 (ddt, J = 9.6, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.27 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 6H).
1589	524.30	2.17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (p, J = 6.1, 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.84 (pt, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1590	458.20	1.54	
1591	509.00	1.20	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 27.3 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (d, J = 45.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).
1592	531.09	2.15	
1593	556.30	1.69	
1594	472.30	1.10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.26 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.81 (dq, J = 14.5, 5.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H, obscured by solvent), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1595	474.40	1.12	
1596	543.00	1.48	
1597	544.00	1.64	
1598	535.20	1.92	
1599	446.40	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 - 7.32 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 0.92 - 0.79 (m, 9H).
1600	640.60	2.11	
1601	526.60	1.78	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.56 (tt, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.2, 8.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (dt, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1602	468.20	2.80	
1603	424.00	1.75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.27 - 8.00 (m, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.17 (dq, J = 13.0, 7.1, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1604	559.30	2.18	
1605	566.32	1.68	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1606	500.00	1.47	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.27 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1607	408.20	0.98	
1608	563.60	2.13	
1609	537.20	1.97	
1610	567.50	1.91	
1611	570.30	2.02	
1612	570.30	2.02	
1613	528.60	1.85	
1614	562.60	1.61	
1615	535.50	1.75	
1616	605.00	1.67	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (d, J = 33.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
1617	514.30	1.89	
1618	539.00	1.66	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.60 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 1.43 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1619	533.30	2.40	
1620	528.50	1.77	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 13.87 (broad s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.80 (broad s, 2H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 12.3, 9.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1621	504.23	1.97	
1622	573.14	2.40	
1623	525.30	1.89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1624	571.40	1.55	
1625	566.32	1.67	
1626	516.60	1.58	
1627	430.30	1.19	
1628	524.40	1.65	
1629	557.03	2.48	
1630	535.30	2.43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 6H).
1631	537.30	1.80	
1632	474.30	1.18	
1633	540.60	1.91	
1634	515.30	0.95	
1635	472.30	1.79	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 0.97 (s, 6H).
1636	500.20	1.27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 10.50 - 9.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 10.5 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1637	539.40	2.47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.38 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (dq, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1638	472.30	1.82	
1639	571.36	2.49	
1640	534.30	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.09 (q, J = 10.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 3H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.68 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (td, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1641	590.00	3.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1642	510.00	1.52	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.92 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1643	494.60	1.06	
1644	529.20	2.30	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 10.0, 6.9 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.01 (t, J = 8.3 Hz, 6H).
1645	567.50	1.78	
1646	552.32	1.39	
1647	584.42	1.36	
1648	549.60	2.10	
1649	536.50	1.49	
1650	549.30	2.44	
1651	512.30	1.86	
1652	598.00	2.83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.68 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1653	455.40	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.04 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
1654	566.32	1.68	
1655	512.00	1.60	
1656	553.40	2.62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.78 -

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.62 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1657	554.20	2.05	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.03 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.54 (ddd, J = 36.2, 22.1, 10.7 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1658	472.20	1.71	
1659	553.50	1.69	
1660	525.30	1.38	
1661	545.09	2.22	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.50 (qd, J = 11.1, 4.8 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1662	526.00	1.21	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 97.7, 47.9 Hz, 7H), 5.31 (s, 1H), 4.50 (d, J = 44.1 Hz, 3H), 4.11 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.40 (d, J = 29.2 Hz, 10H).
1663	553.00	1.81	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.43 (s, 1H), 1.04

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(s, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1664	538.30	1.62	
1665	512.60	1.67	
1666	532.00	1.72	
1667	593.20	2.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.95 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.49 (qd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1668	529.00	2.40	
1669	494.00	1.38	
1670	469.40	1.60	
1671	538.29	1.27	
1672	540.30	1.58	
1673	519.30	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.11 (s, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.31 (td, J = 10.8, 3.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.99 (ddd, J = 23.1, 12.1, 6.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 6H).
1674	592.30	1.42	
1675	586.20	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 19.1 Hz, 12H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1676	498.00	1.43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 113.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 7H), 6.94 (s, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			4.29 (d, J = 27.5 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
1677	458.30	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 - 5.83 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 8H), 1.39 (dd, J = 26.5, 14.4 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (ddd, J = 12.8, 7.9, 4.9 Hz, 1H), 0.43 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.00 (m, 2H).
1678	491.50	1.74	
1679	519.20	1.78	
1680	573.30	2.25	
1681	557.00	1.66	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (d, J = 30.9 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1682	542.60	1.97	
1683	444.30	1.32	
1684	557.40	1.56	
1685	529.29	2.29	
1686	593.37	2.47	
1687	594.20	1.66	
1688	594.20	1.64	
1689	593.33	2.44	
1690	594.20	1.67	
1691	580.35	1.74	
1692	569.33	2.06	
1693	580.32	1.71	
1694	579.34	2.39	
1695	583.30	1.48	
1696	613.50	1.62	
1697	474.40	1.35	
1698	474.40	1.35	
1699	472.30	1.21	
1700	569.40	1.65	
1701	480.21	1.62	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1702	539.30	1.56	
1703	583.50	1.74	
1704	513.41	2.61	
1705	526.16	1.40	
1706	496.31	1.14	
1707	526.18	1.24	
1708	520.32	2.43	
1709	514.30	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 6.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.86 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 2.57 (br m, 2H), 2.21 (br s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
1710	541.30	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 13.0, 7.1 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 1.97 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 8H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1711	446.18	2.53	
1712	482.24	0.73	
1713	494.57	1.08	
1714	506.20	1.15	
1715	613.50	1.58	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 5.7, 3.9 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
1716	494.31	1.52	
1717	524.52	2.49	
1718	447.08	2.71	
1719	511.31	2.49	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.53 - 7.50 (dd, 1H), 7.33 - 7.30 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 3H), 3.70(s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1 H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (d, 3H)
1720	492.10	2.12	
1721	534.18	1.98	
1722	508.31	2.64	
1723	586.30	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.01 - 11.30 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.37 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.46 (s, 2H), 0.28 (s, 2H).
1724	556.20	2.02	
1725	458.30	1.36	
1726	522.35	1.65	
1727	525.30	2.35	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 3H), 8.09 (s, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 6.99 (dq, J = 13.5, 6.1 Hz, 7H), 6.52 - 6.38 (m, 4H), 6.17 - 6.02 (m, 6H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 3.07 - 2.88 (m, 7H), 2.19 (s, 8H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.81 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 3H), 1.61 (s, 8H), 1.57 (s, 8H), 1.41 - 1.30 (m, 11H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 9H).
1728			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.16 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.17 (s, 3H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1729	570.20	2.07	
1730	534.30	1.91	
1731	496.30	1.29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.79 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1732	513.00	1.12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.05 (dq, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 12H).
1733	527.22	1.46	
1734	474.09	2.57	
1735	496.20	1.53	
1736	486.33	1.49	
1737	568.20	2.00	
1738	496.31	1.14	
1739	552.40	1.70	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 - 12.26 (m, 2H), 7.69 (s, 0H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.19 - 7.02 (m, 7H), 6.93 (s, 3H), 6.74 - 5.97 (m, 4H), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 12H), 2.35 (s, 9H), 2.18 (s, 4H), 1.85 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.59 (s, 8H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 18H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 3.05 - 2.58

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(m, 6H).
1740	538.22	1.37	
1741	553.40	2.75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1742	544.30	1.32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 0H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1743	543.30	1.95	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (broad d, 1H), 12.47 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.21 (br m, 1H), 2.07 (hep, J = 6.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1744	539.53	2.10	
1745	526.21	1.18	
1746	568.50	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.49 (d, J = 12.5 Hz, 4H).
1747	510.16	1.47	
1748	511.20	1.34	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1749	486.40	2.76	
1750	556.00	2.08	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (d, J = 18.9 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1751	517.32	2.45	
1752	527.30	1.38	
1753	429.07	1.97	
1754	554.20	1.98	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 14.6, 11.5, 6.1 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 5.2 Hz, 10H), 0.68 - 0.38 (m, 2H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1755	534.42	2.82	
1756	522.42	2.92	
1757	509.21	1.36	1H NMR (DMSO(d6)) δ 12.85 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 8.00 - 7.97 (d, 2H), 7.89 (t, J = 7.80, 1H), 7.75 - 7.72 (dd, 1H), 7.69 - 7.66 (d, 2H), 7.54 - 7.51 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (d, 1H), 6.60 - 6.57 (dd, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.86, 1H), 0.70 - 0.68 (d, 3H)
1758	542.60	1.63	
1759	590.40	2.09	
1760	529.40	1.68	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.38 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.01 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1761	527.22	2.10	
1762	670.00	3.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1763	542.29	1.64	
1764	475.29	1.95	
1765	447.30	1.37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 2H), 8.22 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 5.0 Hz, 10H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1766	480.28	1.36	
1767	487.30	2.90	
1768	549.50	2.14	
1769	447.98	1.58	
1770	516.41	2.28	
1771	494.50	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1772	466.29	1.96	
1773	559.34	2.56	
1774	525.50	1.68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1775	523.32	1.90	
1776	512.51	3.00	
1777	548.23	2.54	
1778	545.23	2.58	1H NMR DMSO(d6) δ 12.76 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.80, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 6.94 - 6.91 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.30 (q, J = 11.76, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24 (t, J = 11.86, 1H), 0.58 - 0.56 (d, 3H)
1779	515.15	1.72	
1780	515.21	1.61	
1781	556.00	1.85	
1782	491.20	2.41	
1783	613.30	1.36	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (p, J = 10.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1784	501.30	1.48	
1785	550.30	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1786	527.36	0.99	
1787	671.60	1.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 7.5, 5.3, 2.7 Hz, 3H), 3.48 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1788	610.30	2.23	
1789	561.60	2.32	
1790	484.27	0.92	
1791	501.40	1.61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			8.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 0H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1792	496.27	1.48	
1793	514.30	1.25	
1794	430.27	1.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 7.73 - 7.70 (dd, 1H), 7.865 (t, J = 7.80, 1H), 7.20 - 7.17 (d, 1H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.69 - 6.69 (dd, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 21H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 2H), 0.74 - 0.65 (m, 1H), 0.51 - 0.34 (m, 2H), 0.09 - 0.03 (m, 2H)
1795	548.20	2.27	
1796	520.32	2.35	
1797	581.20	1.77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 4H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.95 (dp, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1798	499.31	2.48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.91, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 3H), 7.53 - 7.50 (dd, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (t, J = 11.86, 1H), 0.65 - 0.63 (d, 3H)
1799	535.30	1.72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			12.66 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 3H), 7.91 - 7.74 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1800	501.41	3.06	
1801	533.31	1.16	
1802	529.20	1.58	
1803	517.40	1.64	
1804	524.30	1.69	
1805	502.31	2.38	
1806	535.02	2.67	
1807	485.50	1.53	
1808	528.19	1.48	
1809	508.28	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1810	494.60	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.02 (td, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 30.9, 11.8, 6.0 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.22 (dd, J = 19.8, 6.3 Hz, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 9H).
1811	531.35	1.24	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.81 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1812	613.30	1.47	
1813	485.20	2.18	
1814	524.22	1.97	
1815	592.30	2.02	
1816	536.22	1.85	
1817	570.20	2.07	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 19.7, 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.31 (dt, J = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1818	514.21	1.42	
1819	490.29	1.52	
1820	482.24	0.76	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1821	566.40	2.24	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H).
1822	510.53	1.06	
1823	505.31	1.34	
1824	491.30	1.16	
1825	526.13	1.42	
1826	517.32	2.03	
1827	494.20	2.49	
1828	511.31	2.52	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.51 - 7.48 (dd, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (dd, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 2H), 6.60 - 6.57 (dd, 1H), 3.94 (q, J = 7.04, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.92, 3H), 0.88 - 0.86 (d, 3H)
1829	480.28	0.99	
1830	515.20	1.58	
1831	519.12	2.38	
1832	541.30	1.72	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 16.7, 7.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.55 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.03 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1833	545.23	2.34	
1834	459.39	2.54	
1835	610.20	2.22	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.56 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 0.97 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 10H).
1836	556.00	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.41 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1837	521.30	1.64	
1838	492.40	2.52	
1839	486.33	1.53	
1840	514.40	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 6H).
1841	500.21	2.37	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (d, 1H), 7.26 (t, J = 8.13, 1H), 7.12 - 7.09 (d, 1H), 6.99 - 6.96 (dd, 1H), 6.59 - 6 .52 (dd, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (t, J = 12.09, 1H), 0.72 - 0.70 (d, 3H)
1842	495.40	2.60	
1843	524.29	1.74	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1844	514.30	1.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.68 (s largo, 2H), 6.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 2.44 (m, 2H parzialm. sovrapposto con picco solvente), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 1H sovrapposto a segnale seguente 1.34-1.31 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1845	538.60	1.32	
1846	588.50	1.65	
1847	528.26	1.45	
1848	511.50	1.53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.0, 8.1 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 7H), 1.43 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1849	491.23	1.63	
1850	474.30	0.94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.58 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, coperto da precedente segnale), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 5H), 1.52 (s, 6H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1851	514.22	1.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 7H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1852	522.20	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.1, 5.5 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 17.8, 11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 27.9, 9.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 27.6, 18.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).
1853	528.14	1.59	
1854	502.52	1.03	
1855	556.20	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 42.8, 10.7 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 24.3, 11.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.01 - 0.81 (m, 14H).
1856	515.40	1.69	
1857	516.23	1.51	
1858	515.17	1.58	
1859	469.40	1.55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H, obscured by solvent peak), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.78 (d, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 6.2 Hz, 3H).
1860	524.25	1.63	
1861	497.27	1.58	
1862	495.40	1.68	
1863	556.20	2.01	
1864	556.00	1.85	
1865	487.30	1.88	
1866	511.15	1.33	
1867	529.36	1.13	
1868	458.40	1.69	
1869	514.15	1.45	
1870	476.19	2.17	
1871	494.60	1.45	
1872	500.21	2.64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.25 - 8.22 (d, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.88 (t, J = 7.91, 1H), 7.62 - 7.59 (dd, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, J = 7.91, 1H), 7.08 (t, J = 7.91, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (t, J = 11.91, 1H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
1873	484.27	0.94	
1874	487.30	2.59	
1875	518.22	1.47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 - 9.26 (dd, 1H), 9.17 - 9.14 (d, 1H), 8.44 - 8.41 (d, 1H), 8.33 (t, J = 7.80, 1H), 8.23 - 8.22 (d, 1H), 8.14 - 8.12 (dd, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (dd, 1H), 6.75 - 6.72 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
1876	570.00	2.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 18.4 Hz, 6H), 1.38 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.65 (d, J = 6.2

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 3H).
1877	549.43	1.81	
1878	527.20	1.47	
1879	537.43	1.63	
1880	511.14	1.59	
1881	445.28	2.38	
1882	591.60	1.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 18.4, 17.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.12 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.05 (s, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1883	562.40	1.54	
1884	473.19	2.73	
1885	556.00	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 25.5 Hz, 5H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.08 (d, J = 42.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.58 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.39 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1886	497.27	1.36	
1887	535.40	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.68 (broad s, 2H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.02 (br m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1888	482.30	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.97 (ddd, J = 31.6, 19.5, 11.1 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 3H), 1.48 (dt, J = 4.5, 2.5 Hz, 7H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.25 - 0.91 (m, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1889	538.34	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.58 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.69 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1890	581.20	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 4H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.84 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).
1891	536.50	1.35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.24 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.03 (dt, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19 (dq, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 - 1.19 (m, 9H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1892	494.20	2.42	
1893	563.60	2.26	
1894	552.39	1.98	
1895	528.20	1.52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			12.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.01 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1896	529.30	1.80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (broad t, 1H), 6.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.72-2.70 (m , 2H), 2.22 (br s, 1H), 2.05 (sep, J = 8.0 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1897	516.36	1.50	
1898	480.10	2.33	
1899	533.22	2.84	
1900	526.30	1.59	
1901	570.50	2.10	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.88 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.55 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (s, 6H).
1902	509.21	2.59	
1903	524.34	1.50	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 4.69 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1904	533.31	1.12	
1905	494.20	2.32	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (d, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (d, 2H), 7.33 - 7.06 (m, 4H), 6.75 - 6.53 (m, 2H), 5.14 - 5.12 (d, 1H), 2.21 (t, J = 10.66, 1H), 1. 88 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 9H), 1.22 (t, J = 11.65, 1H), 0.85 - 0.83 (d, 1H), 0.56 - 0.54 (d, 2H)
1906	534.12	2.82	
1907	552.50	1.08	
1908	473.19	2.70	
1909	506.21	2.75	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.44 (dd, 1H), 7.42 - 7.39 (d, 1H), 7.10 - 7.07 (d, 1H), 7.05 - 7.02 (d, 1H), 6.52 - 6.49 (dd, 1H), 2.80 - 2.6 1 (m, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.91, 1H), 0.72 - 0.70 (d, 3H)
1910	498.23	1.63	
1911	460.40	1.34	
1912	512.40	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.10 (dq, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1913	533.31	1.09	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (tt, J = 16.6, 8.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1914	533.31	1.18	
1915	552.30	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.27 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.12 (qd, J = 12.2, 11.5, 5.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
1916	472.30	1.70	
1917	495.40	2.60	
1918	550.38	1.88	
1919	501.41	3.02	
1920	500.50	1.44	
1921	534.25	1.75	
1922	498.50	1.67	
1923	510.16	1.36	
1924	511.31	2.48	
1925	485.50	1.56	
1926	523.32	2.90	
1927	497.40	1.40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1928	528.40	2.25	
1929	549.13	2.85	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1930	498.23	1.65	
1931	538.40	2.65	
1932	472.29	2.49	
1933	517.32	1.70	
1934	551.50	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 12.56 - 12.50 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1935	548.60	1.72	
1936	473.19	2.85	
1937	545.23	1.42	
1938	480.10	2.21	
1939	489.10	2.19	
1940	524.52	2.48	
1941	518.22	2.63	
1942	618.70	1.47	
1943	554.34	1.46	
1944	498.53	1.05	
1945	510.31	1.42	
1946	499.50	1.60	
1947	494.28	1.44	
1948	569.30	1.49	
1949	508.31	2.00	
1950	534.28	1.80	
1951	494.57	1.10	
1952	542.60	1.99	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (broad s, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (br s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.59 (br s, 2H), 2.20 (br s, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1953	549.43	2.72	
1954	503.30	1.52	
1955	521.22	2.49	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1956	569.50	2.27	
1957	502.31	2.10	
1958	466.28	1.33	
1959	496.60	2.30	
1960	535.30	1.53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 7H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1961	553.20	2.26	
1962	496.28	0.92	
1963	514.21	1.82	
1964	524.25	1.54	
1965	511.31	2.52	
1966	520.40	1.80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.09 (td, J = 6.4, 3.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 16.6, 8.6 Hz, 3H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 17.4 Hz, 7H), 1.44 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1967	490.32	1.50	
1968	548.23	2.62	
1969	538.40	2.66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 7.4, 6.9 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.04 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 3H).
1970	528.40	1.62	
1971	528.42	2.68	
1972	511.31	2.45	
1973	583.70	1.68	
1974	472.50	1.58	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.56 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.66 (dd, J = 12.3, 10.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.58 - 0.47 (m, 1H), 0.40 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 0.07 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H).
1975	542.30	1.65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1976	567.00	2.19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (dt, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1977	550.33	2.61	
1978	508.31	2.63	
1979	538.30	1.77	
1980	497.20	1.30	
1981	521.61	1.73	
1982	506.25	1.26	
1983	514.31	2.67	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
1984	609.60	1.41	
1985	529.32	1.98	
1986	542.23	2.86	
1987	534.12	2.79	
1988	487.30	2.88	
1989	518.22	2.19	
1990	495.40	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 4H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1991	508.32	1.12	
1992	487.30	2.39	
1993	556.00	1.85	
1994	526.18	1.38	
1995	570.20	1.86	
1996	500.51	2.65	
1997	497.50	1.07	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.19 - 5.99 (m, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 16.0 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1998	532.16	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.65 (m, 3H), 3.96 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1999	496.19	1.21	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2000	499.40	1.55	
2001	499.31	2.89	
2002	552.40	1.87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.43 (d, J = 22.8 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2003	506.21	2.00	
2004	486.40	2.18	
2005	509.21	1.46	
2006	532.16	1.46	
2007	517.15	1.70	
2008	528.21	1.28	
2009	682.20	2.26	
2010	553.40	2.43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 10.6, 8.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (dp, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2011	512.51	2.69	
2012	524.52	2.10	
2013	511.31	2.08	
2014	560.25	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2015	485.20	2.31	
2016	490.32	1.47	
2017	494.31	1.52	
2018	528.19	1.54	
2019	515.51	3.21	
2020	494.30	1.64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.02 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.88 (ddq, J = 24.1, 11.8, 6.1, 5.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2021	511.18	1.33	
2022	472.50	1.55	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 15.20 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 18.4, 9.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27 (d, J = 13.6 Hz, 9H), 1.25 - 1.16 (m, 3H), 0.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 0.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.15 (s, 2H).
2023	542.23	2.65	
2024	488.20	2.49	
2025	474.99	2.98	
2026	472.29	1.98	
2027	613.50	1.72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.82 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2028	501.30	1.62	
2029	542.29	1.62	
2030	472.29	2.57	
2031	496.24	1.57	
2032	489.40	2.07	
2033	514.21	1.40	
2034	496.60	1.57	
2035	520.17	1.49	
2036	512.50	1.56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (broad s, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.52 **(verosimilm. d, 2H, parzial. sovrapposto con** DMSO), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (br m, 1H), 1.95 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2037	495.40	1.55	
2038	501.41	2.98	
2039	553.40	2.25	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (ddd, J = 14.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
2040	534.22	1.01	
2041	526.02	2.29	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.78 (t, J = 7.80, 1H), 7.67 - 7.64 (d, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (dd, 1H), 7.0 - 6.97 (d, 1H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.53 - 6. 50 (dd, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (t, J = 11.91, 1H), 0.77 - 0.74 (d, 3H)
2042	533.50	1.47	
2043	496.30	1.53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 2.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2044	458.18	2.35	
2045	476.25	1.38	
2046	500.18	1.40	
2047	516.40	1.23	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.26 - 8.11 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.35 (m, 12H), 1.17 - 0.89 (m, 9H).
2048	534.22	1.08	
2049	544.33	2.68	
2050	502.33	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 17.2, 12.6, 6.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2051	529.36	1.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2052	498.53	1.08	
2053	458.49	2.14	
2054	505.20	1.37	
2055	512.51	2.62	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.88 (t, J = 8.02, 1H), 7.68 - 7.65 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H), 7.06 - 7.03 (dd, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.11 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.51 - 1.29 (m, 7H), 0.78 - 0.75 (d, 1.5H), 0.71 - 0.68 (d, 1.5H)
2056	494.30	1.06	
2057	501.11	3.27	
2058	570.20	1.99	
2059	527.22	3.17	
2060	538.33	2.62	
2061	535.02	2.71	
2062	556.20	1.96	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2063	498.34	1.82	
2064	514.31	2.39	
2065	526.18	1.43	
2066	500.23	1.42	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2067	499.40	1.50	
2068	467.19	1.43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (dd, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.11 - 8.08 (d, 1H), 8.01 (t, J = 7.91, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (dd, 2H), 7.06 (t, J = 6.26, 1H), 6.62 - 6.59 (dd, 1 H), 2.46 - 2.43(d, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (t, J = 11.91, 1H), 0.68 - 0.66 (d, 3H)
2069	574.40	1.51	
2070	542.29	1.53	
2071	528.22	1.53	
2072	524.22	2.30	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.69 - 7.66 (dd, 1H), 7.60 (t, J = 7.80, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (d, 2H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.47, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.65, 1H), 0.82 - 0.80 (d, 3H)
2073	495.30	1.53	
2074	517.32	1.36	
2075	461.19	2.68	
2076	492.40	2.00	
2077	540.40	1.46	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.9, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H, obscured by solvent peak), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2078	550.33	2.02	
2079	583.30	1.59	
2080	497.40	1.36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (s, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2081	553.20	2.26	
2082	481.30	1.56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.06 (t, J = 8.13, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 4H), 7.00 - 6.98 (d, 1H), 6.65 - 6.62 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1. 26 (t, J = 11.87, 1H), 0.65 - 0.63 (d, 3H)
2083	523.32	2.14	
2084	499.40	1.59	
2085	538.29	1.23	
2086	511.30	2.13	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2087	549.43	2.09	
2088	496.24	1.27	
2089	538.34	1.88	
2090	524.52	2.54	
2091	527.16	1.45	
2092	450.50	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.02 (ddt, J = 9.9, 7.2, 1.6 Hz, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 15.4 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2093	494.31	1.69	
2094	520.32	2.62	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2095	538.34	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.76 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2096	491.40	1.17	
2097	484.30	1.41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H, obscured by solvent peak), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 1.49 - 0.95 (m, 7H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2098	506.21	2.66	
2099	517.32	2.55	
2100	492.30	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.31 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.20 (dp, J = 18.4, 6.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2101	498.30	1.37	
2102	484.30	2.09	
2103	528.17	1.51	
2104	546.23	1.23	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (q, J = 9.7, 7.7 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2105	502.26	1.41	
2106	520.32	2.21	
2107	548.23	2.68	
2108	509.21	2.57	
2109	473.19	2.72	
2110	494.31	1.45	
2111	547.33	2.45	
2112	536.50	1.40	
2113	532.50	2.29	
2114	512.30	1.18	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 7H), 1.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
2115	539.23	2.51	
2116	458.18	2.27	
2117	514.40	2.02	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 4H), 3.30 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2118	547.33	2.32	
2119	522.42	2.59	
2120	516.36	1.53	
2121	557.20	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.73 (s, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 23.9 Hz, 6H), 1.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2122	538.33	2.56	
2123	534.42	2.52	
2124	514.15	1.42	
2125	505.22	1.38	
2126	530.24	1.57	
2127	494.31	1.53	
2128	518.30	1.93	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.38 (ddd, J = 61.0, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 17.3, 11.5, 5.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.04 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2129	571.38	1.58	
2130	475.29	2.83	
2131	474.09	1.63	
2132	480.28	0.99	
2133	480.50	2.09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.25 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2134	568.33	1.62	
2135	462.39	1.74	
2136	516.41	2.64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.96 - 7.94 (dd, 1H), 7.86 (t, J = 8.02, 1H), 7.70 - 7.67 (d, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 5H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 6.45 - 6.42 (dd, 1H), 2.07 - 1

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			.91 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (t, J = 11.91, 1H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
2137	512.51	2.56	
2138	529.20	1.64	
2139	516.20	1.31	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (td, J = 11.1, 3.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2140	525.42	1.65	
2141	534.60	1.23	
2142	522.42	2.85	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (dd, 1H), 8.01 - 7.98 (d, 1H), 7.81 (t, J = 7.80, 1H), 7.71 - 7.68 (dd, 1H), 7.45 - 7.42 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.92, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.52 - 6.49 (dd, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (m, 10H), 0.74 - 0.72 (d, 3H)
2143	550.33	2.55	
2144	535.50	1.76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (ddt, J = 24.0, 15.6, 7.9 Hz, 4H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.54 - 6.35 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
2145	501.11	2.34	
2146	500.21	2.30	
2147	471.39	2.56	
2148	497.30	1.49	
2149	528.19	1.49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.3, 3.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 3H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 11.6, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2150	446.40	1.27	1H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 1.86 (dd, J = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2151	531.12	2.71	
2152	488.50	2.10	
2153	539.50	1.87	
2154	495.40	1.59	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 12.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 2.13 (m, 8H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2155	536.30	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.15 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2156	516.36	1.55	
2157	506.21	1.34	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2158	512.16	1.32	
2159	503.30	1.51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.37 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.54 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2160	495.40	2.16	
2161	501.11	2.53	
2162	503.40	1.52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (ddt, J = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.35 (tdd, J = 8.1, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.25 (tt, J = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2163	508.16	1.42	
2164	496.28	0.93	
2165	519.12	2.58	
2166	480.10	2.02	
2167	447.08	2.52	
2168	510.41	2.20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.23 - 7.20 (d, 1H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.79 - 6.73 (m 2H), 6.57 - 6.54 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.66 (s, 3H) , 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (t, J = 12.09, 1H), 0.76 - 0.74 (d, 3H)
2169	525.42	2.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.03 (t, J = 7.80, 1H), 7.77 - 7.74 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 7.02 (dd, 1H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.99 (s , 1H), 5.94 (s, 1H), 5.26, (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (t, J = 11.86, 1H), 0.67 - 0.65 (d, 3H)
2170	539.40	2.55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.01 (bs, 2H), 6.52 (bs, 1H), 6.24 (bs, 2H), 5.32 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.73 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2171	570.50	2.19	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 10.1, 2.2, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.05 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (s, 6H).
2172	508.31	1.55	
2173	515.51	3.19	
2174	497.30	1.48	
2175	550.33	1.25	
2176	481.50	1.52	
2177	526.02	2.42	
2178	556.20	1.96	
2179	526.32	2.25	
2180	522.40	1.86	
2181	487.30	2.37	
2182	533.22	2.72	
2183	500.23	1.49	
2184	480.50	1.57	
2185	492.18	1.47	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2186	495.40	2.60	
2187	522.42	2.86	
2188	459.39	2.57	
2189	514.17	1.42	
2190	524.52	2.32	
2191	528.50	1.50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (broad s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (br s **sovrapposto con segnale preced.**2H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2192	544.40	1.15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.67 (**s largo,** 2H), 6.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.19 (ddd, J = 9.9, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J = 9.8, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2193	519.42	2.24	
2194	540.20	1.67	
2195	526.13	1.39	
2196	470.30	1.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.47

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2197	460.29	2.34	
2198	537.43	1.62	
2199	490.32	1.45	
2200	432.37	2.23	
2201	584.40	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 18.8, 10.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.61 (d, J = 22.2 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (dd, J = 16.6, 6.5 Hz, 6H).
2202	500.21	2.74	
2203	496.60	1.72	
2204	614.20	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.80 (qd, J = 10.5, 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2205	498.53	1.05	
2206	510.41	2.30	
2207	511.30	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.44 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 12.1, 8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2208	535.32	2.08	
2209	598.30	1.63	
2210	558.25	1.85	
2211	527.22	3.22	
2212	529.20	0.81	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.31 (s, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 19.3, 6.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.66 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.43 (d, J = 19.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.12 (m, 1H), 0.86 - 0.73 (m, 6H).
2213	570.20	1.97	
2214	510.41	2.57	
2215	485.20	1.23	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.55 (m, 4H), 2.16 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2216	614.20	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.63 - 4.34 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.93 (tt, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2217	534.12	2.88	
2218	486.40	2.53	
2219	515.20	1.65	
2220	526.34	1.63	
2221	476.19	2.36	
2222	515.20	1.57	
2223	550.22	1.10	
2224	554.20	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.24 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2225	486.33	1.45	
2226	529.32	1.56	
2227	538.32	1.22	
2228	551.60	2.40	
2229	494.28	1.50	
2230	466.30	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.26 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (p, J = 1.8 Hz, 0H), 2.20 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2231	512.20	1.35	
2232	496.40	1.20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.19 (m, 5H), 2.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2233	527.22	2.22	
2234	551.50	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 12.2, 5.5

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2235	511.30	1.52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 16.1, 9.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2236	502.50	1.66	
2237	574.60	1.59	
2238	542.50	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.02 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.24 (br s, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2239	497.51	2.12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (d, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 4H), 6.63 - 6.60 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2240	488.33	1.38	
2241	524.24	1.55	
2242	486.20	1.58	
2243	707.50	1.57	
2244	497.20	1.30	
2245	550.22	1.10	
2246	430.40	1.80	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2247	527.30	1.47	
2248	514.40	1.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.68 (broad s, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.94 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.84 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 4H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2249	525.42	2.42	
2250	472.29	2.32	
2251	518.22	2.48	
2252	487.30	2.84	
2253	545.23	2.34	
2254	537.43	2.28	
2255	492.40	2.73	
2256	525.30	1.57	
2257	482.24	0.90	
2258	570.00	3.40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2259	502.24	1.76	
2260	536.22	2.32	
2261	549.43	2.69	
2262	528.12	2.54	
2263	549.43	2.30	
2264	515.21	2.70	
2265	440.40	1.17	
2266	516.20	1.31	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.7, 8.5

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (td, J = 11.1, 3.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2267	539.60	1.90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2268	497.13	1.40	
2269	568.20	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (dt, J = 22.9, 10.5 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2270	531.12	2.72	
2271	610.30	2.23	
2272	502.52	1.05	
2273	515.21	2.62	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.91, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 3H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1 .94 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(s, 3H), 1.30 (t, J = 11.86, 1H), 0.67 - 0.65 (d, 3H)
2274	517.32	1.37	
2275	466.29	1.67	
2276	527.40	1.62	
2277	444.60	1.40	
2278	529.20	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 12.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2279	566.30	1.82	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 17.9, 7.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (dq, J = 17.3, 9.3, 8.4 Hz, 1H), 1.90 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 10H).
2280	516.23	1.54	
2281	494.30	1.08	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2282	502.31	2.63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.93 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.93 (t, J = 7.80, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.74 - 7.71 (dd, 1H), 7.61 - 7.58 (d, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.56 - 6.53 (dd, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (t, J = 11.87, 1H), 0.73 - 0.71 (d, 3H)
2283	524.22	1.65	
2284	503.30	1.56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 12.0, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2285	550.33	1.49	
2286	537.43	3.02	
2287	494.50	1.63	
2288	509.22	1.23	
2289	570.30	2.21	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.05 (dt, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.61 (d, J = 11.7 Hz, 5H), 1.12 (t, J = 9.5 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.95 - 0.80 (m, 2H).
2290	498.23	1.27	
2291	502.26	1.39	
2292	534.12	2.70	
2293	527.22	2.36	
2294	496.30	1.44	
2295	501.30	1.46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.20 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.55

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			- 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2296	534.20	1.70	
2297	548.23	2.70	
2298	501.11	2.43	
2299	506.21	2.30	
2300	497.30	1.62	
2301	522.30	2.22	
2302	532.22	1.41	
2303	512.23	1.56	
2304	491.23	1.61	
2305	474.39	2.52	
2306	539.40	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.26 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
2307	460.29	2.51	
2308	471.39	2.51	
2309	527.22	2.12	
2310	510.41	2.25	
2311	474.40	1.00	
2312	500.30	1.62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2313	564.42	1.95	
2314	482.20	1.34	
2315	541.30	1.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			12.64 - 12.32 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, obscured by solvent peak),2.21 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 6H), 1.51 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2316	509.21	2.17	
2317	457.28	2.40	
2318	460.29	2.31	
2319	510.19	1.02	
2320	481.30	2.30	
2321	550.33	2.40	
2322	536.50	2.01	
2323	544.27	1.17	
2324	474.09	2.01	
2325	610.70	1.93	
2326	588.30	1.32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.63 (m, 0H), 6.79 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2327	488.29	1.36	
2328	508.31	1.79	
2329	503.21	2.21	
2330	472.29	2.57	
2331	580.00	3.15	
2332	485.20	2.20	
2333	518.22	1.47	
2334	532.16	1.44	
2335	561.14	2.31	
2336	487.30	2.89	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2337	534.25	1.83	
2338	506.21	2.08	
2339	472.30	1.46	
2340	484.30	2.52	
2341	502.31	1.84	
2342	445.28	2.29	
2343	490.30	2.55	
2344	625.60	1.71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.29 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 1H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H). **rotameri ammidici**
2345	498.53	1.09	
2346	474.09	2.70	
2347	561.60	2.32	
2348	499.40	1.59	
2349	500.17	1.29	
2350	453.98	1.90	
2351	474.30	1.15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 38.7, 11.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 6H), 1.43 - 1.24 (m, 2H), 0.73 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2352	519.04	1.49	
2353	524.52	2.49	
2354	462.39	1.84	
2355	514.17	1.43	
2356	515.22	1.77	
2357	526.32	2.22	
2358	554.70	1.81	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			8.22 (broad s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.39 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.48-2.38 (br m, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (br m, 2H), 1.80-1.75 (br m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.51 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2359	495.40	1.34	
2360	515.40	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (broad s, 1H), 6.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.85 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 2.71 (br s, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2361	484.30	1.74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.24 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.48 (d, J = 5.0 Hz, 7H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
2362	552.60	1.24	
2363	481.23	1.10	
2364	525.30	2.04	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2365	549.43	2.57	
2366	550.30	1.72	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2367	500.20	1.04	
2368	508.32	1.13	
2369	511.15	1.63	
2370	562.40	1.58	
2371	445.28	2.37	
2372	502.50	1.59	
2373	492.30	1.51	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.26 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.88 - 4.57 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.26 (m, 10H), 1.19 (dtd, J = 13.5, 9.0, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.62 - 0.44 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 2H).
2374	569.30	2.39	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).
2375	556.30	2.43	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 - 11.49 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.05 (m, 0H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.64 (d, J = 21.5 Hz, 6H), 1.24 - 1.04 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 10.5 Hz, 2H).
2376	540.20	2.11	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (dt, J = 10.8, 2.3

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.21 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.69 (dt, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), -0.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H).
2377	541.20	1.63	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 9.19 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.05 (ddd, J = 19.8, 13.3, 7.1 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 17.4 Hz, 6H), 1.03 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2378	528.12	2.64	
2379	510.17	1.51	
2380	510.15	1.46	
2381	534.12	2.50	
2382	506.21	2.34	
2383	529.32	1.55	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.63 - 6.60 (dd, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 2 H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.98, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
2384	511.25	1.47	
2385	526.02	2.69	
2386	500.60	1.53	
2387	523.32	1.90	
2388	532.21	1.49	
2389	506.21	1.37	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 - 9.00 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.08 -

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			8.05 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (dd, 1H), 7.63 - 7.60 (dd, 1H), 6.66 - 6.63 (dd, 1H), 2.28 - 2. 24 (d, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (t, J = 11.09, 1H), 0.15 - 0.13 (d, 3H)
2390	549.13	2.70	
2391	494.20	2.42	
2392	534.30	1.67	
2393	462.39	1.80	
2394	498.50	1.58	
2395	522.30	1.86	
2396	475.29	1.93	
2397	534.12	2.50	
2398	549.50	2.03	
2399	500.19	1.68	
2400	547.33	2.26	
2401	519.27	1.44	
2402	549.13	2.81	
2403	528.19	1.46	
2404	569.50	1.59	
2405	441.40	1.13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2406	542.20	1.66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2407	549.43	2.09	
2408	513.41	2.62	
2409	499.31	2.49	
2410	525.30	1.62	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2411	481.50	1.83	
2412	461.19	2.69	
2413	510.17	1.46	
2414	476.29	1.42	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 3.78 (ddd, J = 16.8, 10.7, 6.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2415	523.32	2.92	
2416	538.17	1.49	
2417	645.50	1.63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 34.6, 18.8, 7.3 Hz, 7H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 2.30 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (s, 1H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H). (rotamers)
2418	517.14	1.14	
2419	471.30	1.19	
2420	497.51	2.15	
2421	516.41	2.36	
2422	515.20	1.60	
2423	543.43	1.87	
2424	481.40	1.50	
2425	516.20	1.31	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2426	496.60	1.33	
2427	549.60	2.10	
2428	511.31	2.44	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.01 (t, J = 7.80, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (d, 2H), 7.14 - 7.11 (d, 1H), 6.82 - 6.79 (d, 2H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 2H), 3 .60 (s, 3H), 2.18 - 1.87 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31- 1.21 (m, 1H), 0.60 - 0.58 (d, 3H)
2429	500.20	1.70	
2430	405.36	1.83	
2431	514.21	1.67	
2432	540.40	1.36	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.55 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 0H), 2.33 - 2.17 (m, 3H), 1.98 - 1.76 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2433	524.52	1.75	
2434	459.39	2.51	
2435	484.24	0.94	
2436	526.40	1.22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2437	491.40	1.17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.52 (m, 3H), 2.60 - 2.40 (m, 24H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2438	481.30	1.50	
2439	587.25	2.39	
2440	511.16	1.69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 - 12.37 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 1.89 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2441	533.22	1.45	
2442	516.41	2.47	
2443	510.41	1.84	
2444	516.19	1.61	
2445	467.40	1.13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m , 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2446	500.50	1.27	
2447	502.48	1.03	
2448	538.38	1.61	
2449	517.32	1.62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.22 - 9.21 (d, 1H), 9.08 - 9.07 (d, 1H), 8.13 - 8.11 (dd, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.87 - 7.84 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (dd, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.28 - 7.2 5 (d, 1H), 6.49 - 6.46 (dd, 1H), 2.46 -

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2.42 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.61 - 0.59 (d, 3H)
2450	524.26	1.52	
2451	556.00	1.85	
2452	502.31	2.82	
2453	476.19	2.13	
2454	498.15	1.43	
2455	532.50	2.52	
2456	499.30	1.56	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (td, J = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2457	532.16	1.46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 3H), 3.99 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.17 (dq, J = 15.9, 6.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2458	542.40	1.77	
2459	529.20	1.62	
2460	481.30	2.30	
2461	501.41	2.35	
2462	517.32	2.56	
2463	522.35	1.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2464	460.29	1.76	
2465	524.52	2.33	
2466	535.32	2.20	
2467	447.30	1.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.50 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 2H), 2.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 9H).
2468	532.41	1.35	
2469	511.16	1.64	
2470	509.21	2.73	
2471	455.40	1.22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.76 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2472	490.32	1.50	
2473			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 15.3, 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2474	514.21	1.42	
2475	588.50	1.62	
2476	550.33	2.40	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2477	582.60	1.82	
2478	505.22	1.36	
2479	570.40	2.14	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.0, 13.7, 7.5 Hz, 2H), 2.03 (td, J = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 3H), 1.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (dt, J = 23.3, 11.7 Hz, 7H).
2480	483.40	1.38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2481	540.20	1.67	
2482	514.21	1.43	
2483	509.50	1.84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 12.55 - 12.49 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2484	491.20	2.10	
2485	497.30	1.33	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.38 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2486	509.21	2.53	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (d, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.03 - 7.01 (dd, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 1.09 (d, 3H), 1.10 - 1.07 (d, 3H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2487	499.20	0.64	
2488	530.22	2.14	
2489	494.28	1.47	
2490	490.32	1.45	
2491	499.40	1.51	
2492	569.30	2.41	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 38.8, 13.1 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).
2493	524.52	2.39	
2494	510.16	1.42	
2495	518.22	2.30	
2496	533.31	1.15	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (d, J =

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			3.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)..
2497	569.30	1.39	
2498	509.50	1.84	
2499	510.31	1.62	
2500	552.60	1.33	
2501	467.19	2.63	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (dd, 1H), 7.90 - 7.87 (dd, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.47, 1H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 7.06 - 7.03 (dd, 1H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 3H), 1.56 - 1.53 (d, 3H)
2502	508.31	2.50	
2503	531.12	2.53	
2504	550.33	1.74	
2505	498.53	1.09	
2506	517.32	1.87	
2507	471.39	2.22	
2508	599.60	2.25	
2509	467.19	2.14	
2510	538.31	1.68	
2511	548.30	2.27	
2512	523.36	1.74	
2513	502.31	2.51	
2514	551.30	1.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2515	524.34	1.50	
2516	525.30	1.30	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 - 12.42 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 6.2 Hz, 3H).
2517	509.21	1.51	
2518	524.22	2.59	
2519	454.30	1.27	
2520	652.60	1.67	
2521	533.22	1.61	
2522	524.19	1.36	
2523	535.32	2.19	
2524	499.31	2.49	
2525	502.33	1.46	
2526	510.41	2.54	
2527	515.30	1.53	
2528	433.27	2.30	
2529	504.11	2.45	
2530	511.15	1.59	
2531	537.43	1.46	
2532	556.20	2.00	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2533	517.32	2.55	
2534	565.50	1.97	
2535	404.46	1.96	
2536	544.33	2.76	
2537	559.04	2.32	
2538	598.50	2.21	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 17.3, 9.4 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 26.1, 16.0 Hz, 8H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 24.3 Hz, 9H).
2539	550.26	1.03	
2540	624.30	0.89	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.73 (d, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 - 2.47 (m, 4H), 2.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 0.93 - 0.79 (m, 3H).
2541	525.40	1.55	
2542	485.50	1.52	
2543	546.27	1.16	
2544	488.20	2.47	
2545	530.14	1.78	
2546	533.22	1.98	
2547	524.30	1.28	
2548	454.30	1.27	
2549	525.60	1.72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 9.8, 9.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2550	512.51	1.80	
2551	497.51	2.16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H) 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.87 - 6.84 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.75 - 6.72 (d, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2552	568.20	2.00	
2553	458.40	1.26	
2554	490.30	1.86	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 9.5, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.04 (s, 9H).
2555	482.60	1.46	
2556	511.33	0.90	
2557	510.30	1.54	
2558	552.39	1.97	
2559	502.50	1.61	
2560	542.32	3.22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (ddt, J = 23.2, 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2561	444.38	2.06	
2562	514.20	1.38	
2563	532.32	2.58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.69 - 7.65 (d, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (d, 2H), 6.57 - 6.54 (dd, 1H), 6.28 (t, J = 2.20, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1. 89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (d, 3H)
2564	511.09	1.41	
2565	529.32	1.96	
2566	484.50	1.52	
2567	533.30	1.52	
2568	570.40	1.30	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (dq, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			4.20 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.18 (dd, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.40 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2569	509.21	1.98	
2570	502.29	1.47	
2571	530.22	2.49	
2572	480.10	2.68	
2573	610.20	2.23	
2574	430.27	1.81	
2575	525.37	1.08	
2576	553.40	2.74	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.4, 3.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.16 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (qt, J = 11.8, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2577	472.50	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 0.71 - 0.58 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H), 0.24 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.12 - 0.01 (m, 1H).
2578	543.40	1.92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.71 (broad d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H),

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2579	510.41	2.16	
2580	510.11	2.33	
2581	570.20	1.88	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.59 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 9H).
2582	565.10	1.47	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 0H), 3.32 - 3.32 (m, 6H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.33 (s, 0H), 4.52 - 4.39 (m, 5H), 3.74 - 3.65 (m, 5H), 2.86 - 2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 7H), 2.19 - 2.10 (m, 5H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 7H), 1.58 (s, 7H), 1.40 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 8H).
2583	509.20	1.57	
2584	491.30	1.51	
2585	515.21	2.65	
2586	521.30	1.72	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 8H), 1.18 (d, J = 10.2 Hz, 7H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2587	490.32	1.52	
2588	586.35	1.88	
2589	582.20	2.05	
2590	496.27	1.11	
2591	519.12	2.49	
2592	496.60	1.45	
2593	534.22	1.07	
2594	554.50	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (broad s, 1H), 8.25-8.23 (m,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			2H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.39 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.51 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2595	537.43	2.64	
2596	651.50	1.82	
2597	470.49	1.34	
2598	519.12	2.54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (d, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 5H), 6.65 - 6.62 (dd, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) , 1.40- 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2599	458.18	1.80	
2600	546.13	2.70	
2601	541.33	1.65	
2602	476.19	2.38	
2603	542.20	1.85	
2604	540.20	1.67	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 26.8, 13.4 Hz, 3H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 27.2, 9.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 15.4, 8.5 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 12.4, 7.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2605	486.33	1.53	
2606	515.40	1.46	
2607	524.23	1.48	
2608	560.27	1.30	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2609	458.18	2.31	
2610	505.01	2.51	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.05 (t, J = 7.91, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (d, 2H), 7.42 - 7.39 (d, 2H), 7.21 - 7.18 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (t, J = 11.86, 1H), 0.61 - 0.59 (d, 3H)
2611	517.32	2.42	
2612	569.70	1.44	
2613	498.53	1.07	
2614	512.18	1.25	
2615	438.07	1.77	
2616	498.50	1.58	
2617	419.16	2.05	
2618	549.43	2.73	
2619	481.30	2.47	
2620	529.32	1.56	
2621	537.43	1.79	
2622	557.40	1.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2623	524.57	1.04	
2624	557.40	1.82	
2625	513.41	2.78	
2626	495.40	1.62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.88 (dd, J

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			= 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2627	539.23	2.51	
2628	515.21	1.38	
2629	539.50	1.78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2630	487.30	2.91	
2631	578.20	2.10	
2632	528.12	2.32	
2633	595.70	1.57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (ddd, J = 11.9, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (two singlets, 3H), 1.53 ((two singlets, 3H), 1.39 (td, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.30 - 1.05 (m, 4H), 1.05 - 0.88 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2634	573.20	1.73	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.69 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2635	509.30	1.63	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2636	506.19	1.26	
2637	497.51	2.10	
2638	498.50	1.65	
2639	466.29	2.26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.14 - 8.12 (dd, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 4H), 7.47 - 7.44 (d, 1H), 7.26 (t, J = 7.91, 2H), 7.09 - 7.06 (d, 1H), 6.94 (t, J = 7.36, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.86, 1H), 0.73 - 0.71 (d, 3H)
2640	516.41	2.36	
2641	526.32	2.54	
2642	538.33	2.48	
2643	532.32	1.45	
2644	516.30	1.29	
2645	545.23	2.66	
2646	497.22	1.31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (ddd, J = 11.0, 5.1, 2.6 Hz, 2H), 8.06 (dt, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.56 (m, 4H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 15.1, 2.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 0.76 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 3H).
2647	486.33	1.80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 2.56 (td, J = 10.3, 7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (dh, J = 13.4, 6.8, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2648	459.09	2.52	
2649	550.24	1.80	
2650	569.50	1.41	
2651	525.20	1.44	
2652	503.40	1.60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			12.66 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.24 (dq, J = 11.6, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2653	500.12	1.43	
2654	521.22	2.44	
2655	547.60	1.65	
2656	501.11	1.72	
2657	605.32	1.71	
2658	513.20	0.64	
2659	491.20	2.48	
2660	498.53	1.05	
2661	574.40	1.55	
2662	540.43	2.40	
2663	535.02	2.76	
2664	526.18	1.32	
2665	528.19	1.48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2666	488.33	1.33	
2667	496.27	1.33	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2668	498.24	1.23	
2669	669.52	0.76	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10.43 (s,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.56 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2670	610.20	0.83	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.67 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.34 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 2.04 (p, J = 5.9 Hz, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.03 (d, J = 1.9 Hz, 9H).
2671	691.40	0.83	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 6H), 1.01 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.47 (s, 1H).
2672	474.50	1.18	
2673	557.40	2.15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.83 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
2674	480.20	1.97	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 6H), 1.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 1.10 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 4H).
2675	474.50	1.17	
2676	466.20	1.78	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 8H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).
2677	562.60	1.75	
2678	478.40	1.25	
2679	556.40	1.47	
2680	574.40	1.27	
2681	626.20	1.12	
2682	582.30	1.12	
2683	568.40	1.00	
2684	552.40	1.14	
2685	538.30	0.97	
2686	539.30	1.04	
2687	541.30	1.04	
2688	555.00	2.01	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2689	540.40	1.18	
2690	540.40	1.62	
2691	526.40	1.47	
2692	558.50	1.30	
2693	544.50	1.26	
2694	556.50	1.83	
2695	496.30	0.64	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.66 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d,

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 3.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 27.3, 5.2 Hz, 6H), 1.38 - 1.22 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (ddt, J = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 3H), 0.82 (ddd, J = 7.2, 4.9, 2.8 Hz, 3H).
2696	532.20	0.69	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.59 - 8.49 (m, 2H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.61 - 7.36 (m, 5H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
2697	551.50	1.74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (broad s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2698	420.30	0.94	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2699	478.30	1.06	
2700	522.30	1.07	
2701	565.30	2.34	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2702	563.36	2.73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2703	482.30	1.56	
2704	528.50	1.60	
2705	528.50	1.59	
2706	547.00	3.25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.43 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 17.5, 11.9, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2707			
2708			1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 3H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 2H), 5.26 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
2709	520.50	1.59	
2710	534.40	1.28	
2711	480.00	0.53	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.04 (ddd, J = 7.4, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.51 - 2.39

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
			(m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.72 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 1.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2712	566.54	2.88	
2713	567.44	3.07	
2714	581.25	2.98	
2715	501.41	3.05	
2716	517.32	3.33	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 8.01 (t, J = 8.02, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.67 - 6.64 (d, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (q, J = 6.48, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (t, J = 11.97, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.92 - 0.90 (d, 6H), 0.77 - 0.75 (d, 3H)
2717	533.22	2.62	
2718	535.02	2.64	
2719	519.12	2.66	
2720	535.02	2.62	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (d, 1H), 7.59 - 7.56 (d, 1H), 7.42 (t, J = 8.13, 1H), 7.34 - 7.31 (dd, 1H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.46 - 6.43 (dd, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.21 - 2. 15 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.08, 1H), 0.90 - 0.88 (d, 3H)
2721	495.10	2.62	
2722	540.43	2.26	
2723	486.40	2.71	
2724	446.18	2.32	
2725	492.10	2.18	
2726	446.18	2.32	
2727	509.21	2.29	
2728	525.42	2.34	
2729	538.33	2.22	
2730	509.21	2.01	
2731	482.20	1.92	
2732	488.20	2.10	
2733	521.22	2.00	
2734	476.19	2.10	
2735	495.40	1.35	
2736	502.31	1.84	

Cmpd. No.	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR
2737	523.32	2.55	
2738	550.33	1.73	
2739	539.23	2.70	
2740	513.41	2.63	
2741	443.18	2.20	
2742	434.17	2.31	
2743	581.25	2.23	
2744	528.12	2.51	
2745	474.09	2.26	
2746	460.29	2.33	
2747	472.29	2.31	

SAGGI

Protocollo 1

Saggi per il rilevamento e la misurazione delle proprietà di potenziamento di F508del dei composti

Metodi ottici a potenziale di membrana per l'analisi delle proprietà di modulazione di F508del dei composti

Il saggio usa coloranti di rilevamento di potenziale fluorescenti per misurare i cambiamenti nel potenziale di membrana usando un lettore di piastre fluorescenti (ad esempio, FLIPR III, Molecular Devices, Inc.) come lettura per l'aumento dell'F508del funzionale nelle cellule NIH 3T3. La forza trainante per la risposta è la creazione di un gradiente di ioni cloruro in combinazione con l'attivazione del canale mediante una singola fase di aggiunta di liquido dopo che le cellule sono state precedentemente trattate con composti e successivamente caricate con un colorante sensibile al potenziale.

Identificazione dei composti potenziatori

Per identificare i potenziatori di F508del, è stato sviluppato un formato di saggio HTS a doppia aggiunta. Questo saggio HTS usa coloranti fluorescenti sensibili a potenziale per misurare i cambiamenti nel potenziale di membrana sul FLIPR III come misura per l'aumento dell'azionamento (conduttanza) di F508del nelle cellule NIH 3T3 F508del a temperatura corretta. La forza trainante per la risposta è un gradiente ionico di Cl^- in combinazione con l'attivazione del canale con forskolin in una singola fase di aggiunta di liquido usando un lettore di piastre fluorescenti come FLIPR III dopo che le cellule sono state precedentemente trattate con composti potenziatori (o veicolo DMSO di controllo) e successivamente caricate con un colorante di

ridistribuzione.

Soluzioni

Soluzione di bagno n. 1: (in mM) NaCl 160, KCl 4,5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Soluzione da bagno priva di cloruri: i sali di cloruro nella soluzione da bagno n. 1 (sopra) vengono sostituiti con sali di gluconato.

Coltura cellulare

I fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per misurazioni ottiche del potenziale di membrana. Le cellule sono mantenute a 37°C. in 5% di CO2 e 90% di umidità in terreno Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1 × NEAA, β-ME, 1× pen/strep e 25 mM HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per tutti i saggi ottici, le cellule sono state seminate a circa 20.000/pozzetto in piastre rivestite con matrigel da 384 pozzetti e coltivate per 2 ore a 37°C prima di coltivare a 27°C per 24 ore per il saggio del potenziatore. Per i saggi di correzione, le cellule vengono coltivate a 27°C o 37°C con e senza composti per 16-24 ore.

Saggi elettrofisiologici per l'analisi delle proprietà di modulazione F508del dei composti.

Saggio della camera di Ussing

Gli esperimenti a camera di Ussing sono stati eseguiti su cellule epiteliali polarizzate delle vie respiratorie che esprimono F508del per caratterizzare ulteriormente i potenziatori o induttori di F508del identificati nei saggi ottici. Gli epiteli delle vie respiratorie non CF e CF sono stati isolati dal tessuto bronchiale, coltivati come descritto in precedenza (Galietta, LJV, Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossile, GA e Zegarra-Moran, O. (1998) *In Vitro Cell. Dev. Biol.* **34**, 478-481) e piastrati su filtri Costar® Snapwell™ che sono stati prerivestiti con terreni condizionati con NIH3T3. Dopo quattro giorni il mezzo apicale è stato rimosso e le cellule sono state coltivate su un'interfaccia aria-liquido per >14 giorni prima dell'uso. Ciò ha prodotto un monostrato di cellule colonnari completamente differenziate che erano ciliate, caratteristiche che sono caratteristiche degli epiteli delle vie respiratorie. HBE non-CF sono stati isolati da non fumatori che non avevano alcuna malattia polmonare nota. CF-HBE sono stati isolati da pazienti omozigoti per F508del.

HBE cresciuti su inserti di coltura cellulare Costar® Snapwell™ sono stati montati in una camera di Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), e la resistenza transepiteliale e la corrente di cortocircuito in presenza di un gradiente di Cl- da basolaterale ad apicale (I_{SC}) è stata misurata usando un sistema di "voltage-clamp" (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA). In breve, gli HBE sono stati esaminati in condizioni di registrazione di potenziale (V_{hold} = 0 mV) a 37°C. La soluzione basolaterale conteneva (in mM) 145 NaCl, 0,83 K_2HPO_4, 3,3 KH_2PO_4, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 Glucosio, 10 HEPES (pH regolato a 7,35 con NaOH) e la soluzione apicale conteneva (in mM) 145 NaGluconato, 1,2 $MgCl_2$, 1,2 $CaCl_2$, 10 glucosio, 10 HEPES (pH regolato a 7,35 con NaOH).

Identificazione dei composti potenziatori

Il protocollo tipico utilizzava un gradiente di concentrazione di Cl^- dalla membrana basolaterale a quella apicale. Per impostare questo gradiente, Ringer normale è stata usata sulla membrana basolaterale, mentre NaCl apicale è stato sostituito da gluconato di sodio equimolare (titolato a pH 7,4 con NaOH) per fornire un ampio gradiente di concentrazione di Cl^- attraverso l'epitelio. Forskolin (10 μM) e tutti i composti in esame sono stati aggiunti al lato apicale degli inserti di coltura cellulare. L'efficacia dei presunti potenziatori di F508del è stata paragonata a quella del noto potenziatore, genisteina.

Registrazioni "Patch-Clamp"

La corrente Cl^- totale nelle cellule F508del-NIH3T3 è stata monitorata usando la configurazione di registrazione a cerotto perforato come descritto in precedenza (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). Le registrazioni di *voltage-clamp* sono state eseguite a 22°C usando un amplificatore "patch-clamp" Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). La soluzione della pipetta conteneva (in mM) 150 N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl, 2 MgCl2, 2 CaCl2, 10 EGTA, 10 HEPES e 240 μg/mL di anfotericina-B (pH regolato a 7,35 con HCl). Il mezzo extracellulare conteneva (in mM) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl2, 2 CaCl2, 10 HEPES (pH regolato a 7,35 con HCl). La generazione di impulsi, l'acquisizione dei dati e l'analisi sono state eseguite usando un PC dotato di un'interfaccia Digidata 1320 A/D in combinazione con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Per attivare F508del, sono stati aggiunti al bagno 10 μM

di forskolina e 20 μM di genisteina e la relazione corrente-potenziale è stata monitorata ogni 30 secondi.

Identificazione dei composti potenziatori

La capacità dei potenziatori F508del di aumentare la corrente macroscopica Cl^- F508del (IF508del) nelle cellule NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del è stata anche studiata usando tecniche di registrazione a cerotto perforato. I potenziatori identificati dai saggi ottici hanno evocato un aumento dose-dipendente di $I\Delta_{F508}$ con potenza ed efficacia simili osservate nei saggi ottici. In tutte le cellule esaminate, il potenziale di inversione prima e durante l'applicazione del potenziatore era di circa -30 mV, che è l'ECl calcolato (-28 mV).

Coltura cellulare

I fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per le registrazioni di cellule intere. Le cellule sono mantenute a 37°C in 5% di CO_2 e 90% di umidità nel terreno di Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1×NEAA, β-ME, 1× pen/strep e 25 mM HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per le registrazioni di cellule intere, 2.500-5.000 cellule sono state seminate su vetrini di vetro rivestiti di poli-L-lisina e coltivate per 24-48 ore a 27°C prima dell'uso per provare l'attività dei potenziatori; e incubate con o senza il composto di correzione a 37°C per misurare l'attività dei correttori.

Registrazioni a canale singolo

L'attività di azionamento di wt-CFTR e F508del corretto per la temperatura espresso nelle cellule NIH3T3 è stata osservata usando registrazioni di zone di membrana asportate e rovesciate come descritto in precedenza (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, RG, Pavirani, A., Lecocq, JP., Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526-528) usando un amplificatore *patch-clamp* Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). La pipetta conteneva (in mM): 150 NMDG, 150 acido aspartico, 5 $CaCl_2$, 2 $MgCl_2$ e 10 HEPES (pH regolato a 7,35 con base Tris). Il bagno conteneva (in mM): 150 NMDG-Cl, 2 $MgCl_2$, 5 EGTA, 10 TES e 14 Tris base (pH regolato a 7,35 con HCl). Dopo l'escissione, sia wt- che F508del sono stati attivati aggiungendo 1 mM Mg-ATP, 75 nM della subunità catalitica della protein chinasi cAMP-dipendente (PKA; Promega Corp. Madison, WI) e NaF 10 mM per inibire le protein fosfatasi, che hanno impedito il decadimento

di corrente. Il potenziale della pipetta è stato mantenuto a 80 mV. L'attività del canale è stata analizzata da zone di membrana contenenti ≤2 canali attivi. Il numero massimo di aperture simultanee ha determinato il numero di canali attivi nel corso di un esperimento. Per determinare l'ampiezza della corrente a canale singolo, i dati registrati da 120 sec di attività di F508del sono stati filtrati "fuori linea" a 100 Hz e quindi usati per costruire istogrammi di ampiezza su tutti i punti dotati di funzioni multigaussiane usando il software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La corrente microscopica totale e la probabilità di apertura (P_0) sono state determinate da 120 secondi di attività del canale. Il P_0 è stato determinato usando il software Bio-Patch o dalla relazione $P_0 = I/i(N)$, dove I = corrente media, i = ampiezza corrente a canale singolo e N = numero di canali attivi nella zona.

Coltura cellulare

I fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per registrazioni *patch-clamp* con membrana asportata. Le cellule sono mantenute a 37°C in 5% di CO_2 e 90% di umidità nel mezzo Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1 × NEAA, (β-ME, 1 × pen/strep e 25 mm HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per le registrazioni a canale singolo, 2.500-5.000 cellule sono state seminate su vetrini di vetro rivestiti di poli-L-lisina e coltivate per 24-48 ore a 27°C. prima dell'uso.

PROTOCOLLO 2

Saggi per il rilevamento e la misurazione delle proprietà di correzione di F508del dei composti

Metodi ottici del potenziale di membrana per l'analisi delle proprietà di modulazione di F508del dei composti.

Il saggio ottico del potenziale di membrana usava sensori FRET sensibili al potenziale descritti da Gonzalez e Tsien (vedere Gonzalez, JE e RY Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, e Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) in combinazione con strumentazione per misurare le variazioni di fluorescenza come il Voltage/Ion Probe Reader (VIPR) (vedere, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel

targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439).

Questi saggi sensibili al potenziale si basano sul cambiamento nel trasferimento di energia risonante di fluorescenza (FRET) tra il colorante solubile nella membrana, sensibile al potenziale, $DiSBAC_2(3)$, e un fosfolipide fluorescente, CC2-DMPE, che è attaccato al foglietto esterno della membrana plasmatica e funge da donatore di FRET. I cambiamenti nel potenziale di membrana (Vm) provocano la ridistribuzione del $DiSBAC_2(3)$ caricato negativamente attraverso la membrana plasmatica e la quantità di trasferimento di energia da CC2-DMPE cambia di conseguenza. I cambiamenti nell'emissione di fluorescenza sono stati monitorati usando VIPR™ II, che è un manipolatore di liquidi integrato e un rilevatore fluorescente progettato per condurre *screening* cellulari in piastre per microtitolazione a 96 o 384 pozzetti.

Identificazione dei composti di correzione

Per identificare piccole molecole che correggono il difetto di traffico associato a F508del; è stato sviluppato un formato di saggio HTS a aggiunta singola. Le cellule sono state incubate in terreno privo di siero per 16 ore a 37°C in presenza o assenza (controllo negativo) del composto in esame. Come controllo positivo, le cellule piastrate in piastre da 384 pozzetti sono state incubate per 16 ore a 27°C per "correggere per temperatura" il F508del. Le cellule sono state successivamente risciacquate 3 volte con la soluzione di Krebs Ringers e caricate con i coloranti sensibili al potenziale. Per attivare F508del, sono stati aggiunti 10 μM di forskolina e il potenziatore CFTR, genisteina (20 μM), insieme al terreno privo di Cl^- a ciascun pozzetto. L'aggiunta del mezzo privo di Cl^- ha promosso l'efflusso di Cl^- in risposta all'attivazione di F508del e la depolarizzazione della membrana risultante è stata monitorata otticamente usando i coloranti sensori di potenziale basati su FRET.

Identificazione dei composti potenziatori

Per identificare i potenziatori di F508del, è stato sviluppato un formato di saggio HTS a doppia aggiunta. Durante la prima aggiunta, a ciascun pozzetto è stato aggiunto un mezzo privo di Cl^- con o senza composto in esame. Dopo 22 secondi, è stata effettuata una seconda aggiunta di terreno privo di Cl^- contenente 2-10 μM di forskolina per attivare F508del. La concentrazione di Cl^- extracellulare dopo entrambe le aggiunte era di 28 mM, che ha promosso l'efflusso di Cl^- in risposta all'attivazione di F508del e la depolarizzazione della membrana

risultante è stata monitorata otticamente usando i coloranti sensibili a potenziale basati su FRET.

Soluzioni

Soluzione di bagno n. 1: (in mM) NaCl 160, KCl 4,5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH.

Soluzione di bagno priva di cloruri: i sali di cloruro nella soluzione da bagno n. 1 (sopra) vengono sostituiti con sali di gluconato.

CC2-DMPE: preparato come una soluzione madre di 10 mM in DMSO e conservato a -20°C.

$DiSBAC_2(3)$: preparato come uno stock di 10 mM in DMSO e conservato a -20°C.

Coltura cellulare

I fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per misurazioni ottiche del potenziale di membrana. Le cellule sono mantenute a 37°C in 5% di CO_2 e 90% di umidità nel mezzo Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1 × NEAA, β-ME, 1 × pen/strep e 25 mM HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per tutti i saggi ottici, le cellule sono state seminate a 30.000/pozzetto in piastre rivestite con matrigel da 384 pozzetti e coltivate per 2 ore a 37°C prima di coltivare a 27°C per 24 ore per il saggio di potenziatore. Per i saggi di correzione, le cellule vengono coltivate a 27°C o 37°C con e senza composti per 16-24 ore.

Saggi elettrofisiologici per l'analisi delle proprietà di modulazione di F508del dei composti

Saggio della camera di Ussing

Esperimenti in camera di Ussing sono stati eseguiti su cellule epiteliali polarizzate che esprimono F508del per caratterizzare ulteriormente potenziatori o induttori di F508del identificati nei saggi ottici. Le cellule epiteliali $FRT^{F508del}$ cresciute su inserti di coltura cellulare Costar Snapwell sono state montate in una camera di Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA), e i monostrati sono stati continuamente cortocircuitati usando un sistema di "Voltage-clamp" (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, e Physiologic Instruments, Inc., San Diego, XA). La resistenza transepiteliale è stata misurata applicando un impulso di 2 mV. In queste condizioni, gli epiteli FRT hanno dimostrato resistenze di 4 $K\Omega/cm^2$ o più. Le soluzioni sono state mantenute a 27°C e fatte gorgogliare con aria. Il potenziale di "offset" dell'elettrodo e la resistenza del fluido

sono stati corretti usando un inserto privo di cellule. In queste condizioni, la corrente riflette il flusso di Cl^- attraverso F508del espresso nella membrana apicale. L'I_{SC} è stato acquisito digitalmente usando un'interfaccia MP100A-CE e il software AcqKnowledge (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA).

Identificazione dei composti di correzione

Il protocollo tipico utilizzava un gradiente di concentrazione di Cl^- dalla membrana basolaterale a quella apicale. Per impostare questo gradiente, è stata usata Ringer normale sulla membrana basolaterale, mentre NaCl apicale è stato sostituito da gluconato di sodio equimolare (titolato a pH 7,4 con NaOH) per fornire un ampio gradiente di concentrazione di Cl^- attraverso l'epitelio. Tutti gli esperimenti sono stati eseguiti con monostrati intatti. Per attivare completamente F508del, sono stati applicati forskolin (10 μM) e l'inibitore PDE, IBMX (100 μM), seguiti dall'aggiunta del potenziatore CFTR, genisteina (50 μM).

Come osservato in altri tipi di cellule, l'incubazione a basse temperature di cellule FRT che esprimono stabilmente F508del aumenta la densità funzionale di CFTR nella membrana plasmatica. Per determinare l'attività dei composti di correzione, le cellule sono state incubate con 10 μM del composto in esame per 24 ore a 37°C e successivamente sono state lavate 3 volte prima della registrazione. L'ISC mediato da cAMP e genisteina nelle cellule trattate con il composto è stato normalizzato ai controlli a 27°C e 37°C ed espresso come attività percentuale. La preincubazione delle cellule con il composto di correzione aumentava significativamente l'I_{SC} mediato da cAMP e genisteina rispetto ai controlli a 37°C.

Identificazione dei composti potenziatori

Il protocollo tipico utilizzava un gradiente di concentrazione di Cl^- dalla membrana basolaterale a quella apicale. Per impostare questo gradiente, Ringer normale è stata usata sulla membrana basolaterale ed è stata permeabilizzata con nistatina (360 μg/ml), mentre NaCl apicale è stato sostituito da gluconato di sodio equimolare (titolato a pH 7,4 con NaOH) per dare un grande gradiente di concentrazione di Cl^- attraverso l'epitelio. Tutti gli esperimenti sono stati eseguiti 30 minuti dopo la permeabilizzazione con nistatina. Forskolin (10 μM) e tutti i composti in esame sono stati aggiunti su entrambi i lati degli inserti di coltura cellulare. L'efficacia dei presunti potenziatori F508del è stata paragonata a quella del noto potenziatore, genisteina.

Soluzioni

Soluzione basolaterale (in mM): NaCl (135), $CaCl_2$ (1,2), $MgCl_2$ (1,2), K_2HPO_4 (2,4), $KHPO_4$ (0,6), acido N-2-idrossietilpiperazina-N′-2-etansolfonico (HEPES) (10) e destrosio (10). La soluzione è stata titolata a pH 7,4 con NaOH.

Soluzione apicale (in mM): come la soluzione basolaterale con NaCl sostituito con Na gluconato (135).

Coltura cellulare

Cellule epiteliali di ratto Fisher (FRT) che esprimono F508del ($FRT^{F508del}$) sono state usate per esperimenti in camera di Ussing per potenziatori o induttori F508del putativi identificati dai nostri saggi ottici. Le cellule sono state coltivate su inserti di coltura cellulare Costar Snapwell e coltivate per cinque giorni a 37°C e 5% di CO_2 in terreno F-12 Ham modificato di Coon integrato con siero di vitello fetale al 5%, 100 U/ml di penicillina e 100 µg/ml di streptomicina. Prima dell'uso per caratterizzare l'attività potenziatore dei composti, le cellule sono state incubate a 27°C per 16-48 ore per correggere F508del. Per determinare l'attività dei composti di correzione, le cellule sono state incubate a 27°C o 37°C con e senza i composti per 24 ore.

Registrazioni a cellule intere

La corrente macroscopica F508del ($I_{F508del}$) nelle cellule NIH3T3 corrette per la temperatura e il composto di prova che esprimono stabilmente F508del è stata monitorata usando la registrazione di cellule intere a zona perforata. In breve, le registrazioni in *patch-clamp* dell'$I_{F508del}$ sono state eseguite a temperatura ambiente usando un amplificatore *patch-clamp* Axopatch 200B (Axon Instruments Inc., Foster City, CA). Tutte le registrazioni sono state acquisite a una frequenza di campionamento di 10 kHz e filtrate passa-basso a 1 kHz. Le pipette avevano una resistenza di 5-6 MΩ quando riempite con la soluzione intracellulare. In queste condizioni di registrazione, il potenziale di inversione calcolato per Cl^- (E_{Cl}) a temperatura ambiente era -28 mV. Tutte le registrazioni avevano una resistenza di tenuta >20 GΩ e una resistenza in serie <15 MΩ. La generazione di impulsi, l'acquisizione dei dati e l'analisi sono state eseguite usando un PC dotato di un'interfaccia Digidata 1320 A/D in combinazione con Clampex 8 (Axon Instruments Inc.). Il bagno conteneva <250 µl di soluzione fisiologica ed è stato perfuso continuamente a una portata di 2 ml/min usando un sistema di perfusione guidato

dalla gravità.

Identificazione dei composti di correzione

Per determinare l'attività dei composti di correzione per aumentare la densità di F508del funzionale nella membrana plasmatica, abbiamo usato le tecniche di registrazione a zone perforate sopra descritte per misurare la densità di corrente dopo il trattamento di 24 ore con i composti di correzione. Per attivare completamente F508del, alle cellule sono stati aggiunti 10 μM di forskolin e 20 μM di genisteina. Nelle nostre condizioni di registrazione, la densità di corrente dopo 24 ore di incubazione a 27°C era superiore a quella osservata dopo 24 ore di incubazione a 37°C. Questi risultati sono coerenti con gli effetti noti dell'incubazione a bassa temperatura sulla densità di F508del nella membrana plasmatica. Per determinare gli effetti dei composti di correzione sulla densità di corrente CFTR, le cellule sono state incubate con 10 μM del composto in esame per 24 ore a 37°C e la densità di corrente è stata confrontata con i controlli a 27°C e 37°C (% di attività). Prima della registrazione, le cellule sono state lavate 3 volte con un mezzo di registrazione extracellulare per rimuovere qualsiasi composto di prova rimanente. La preincubazione con 10 μM di composti di correzione ha aumentato significativamente la corrente dipendente da cAMP e genisteina rispetto ai controlli a 37°C.

Identificazione dei composti potenziatori

La capacità dei potenziatori di F508del di aumentare la corrente macroscopica di Cl^- F508del ($I_{F508del}$) nelle cellule NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del è stata anche studiata usando tecniche di registrazione a zone perforate. I potenziatori identificati dai saggi ottici hanno evocato un aumento dose-dipendente di IF508del con potenza ed efficacia simili osservate nei saggi ottici. In tutte le cellule esaminate, il potenziale di inversione prima e durante l'applicazione del potenziatore era di circa -30 mV, che è l'E_{Cl} calcolato (circa 28 mV).

Soluzioni

Soluzione intracellulare (in mM): Cs-aspartato (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10) e 240 μg/ml di anfotericina-B (pH regolato a 7,35 con CsOH).

Soluzione extracellulare (in mM): N-metil-D-glucamina (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (pH regolato a 7,35 con HCl).

Coltura cellulare

I fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per le registrazioni di cellule intere. Le cellule sono mantenute a 37°C in 5% di CO_2 e 90% di umidità nel mezzo di Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1 × NEAA, β-ME, 1 × pen/strep e 25 mM HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per le registrazioni di cellule intere, 2.500-5.000 cellule sono state seminate su vetrini rivestiti di poli-L-lisina e coltivate per 24-48 ore a 27°C prima dell'uso per provare l'attività dei potenziatori; e incubate con o senza il composto di correzione a 37°C per misurare l'attività dei correttori.

Registrazioni a canale singolo

Le attività a canale singolo di F508del con correzione della temperatura espresse stabilmente nelle cellule NIH3T3 e le attività dei composti potenziatori sono state osservate usando zone di membrana asportate e rovesciate. In breve, le registrazioni di *voltage-clamp* dell'attività a singolo canale sono state eseguite a temperatura ambiente con un amplificatore *patch-clamp* Axopatch 200B (Axon Instruments Inc.). Tutte le registrazioni sono state acquisite a una frequenza di campionamento di 10 kHz e filtrate passa-basso a 400 Hz. Le pipette con le zone erano fabbricate in vetro Corning Kovar Sealing # 7052 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) e avevano una resistenza di 5-8 MΩ quando riempite con la soluzione extracellulare. L'F508del è stato attivato dopo l'escissione, aggiungendo 1 mM Mg-ATP e 75 nM della proteina chinasi cAMP-dipendente, subunità catalitica (PKA; Promega Corp. Madison, WI). Dopo che l'attività del canale si è stabilizzata, la zona è stata perfusa usando un sistema di microperfusione guidato dalla gravità. L'afflusso è stato posizionato adiacente alla zona, con conseguente scambio completo della soluzione entro 1-2 secondi. Per mantenere l'attività di F508del durante la rapida perfusione, alla soluzione del bagno è stato aggiunto l'inibitore di fosfatasi non specifico F^- (NaF 10 mM). In queste condizioni di registrazione, l'attività del canale è rimasta costante per tutta la durata della registrazione della zona (fino a 60 min). Le correnti prodotte dalla carica positiva che si sposta dalle soluzioni intra-extracellulari (anioni che si muovono nella direzione opposta) sono mostrate come correnti positive. Il potenziale della pipetta (V_p) è stato mantenuto a 80 mV.

L'attività del canale è stata analizzata da zone di membrana contenenti ≤2 canali attivi. Il numero massimo di

aperture simultanee ha determinato il numero di canali attivi nel corso di un esperimento. Per determinare l'ampiezza della corrente a canale singolo, i dati registrati da 120 sec di attività di F508del sono stati filtrati "fuori linea" a 100 Hz e quindi usati per costruire istogrammi di ampiezza su tutti i punti che sono stati adattati a funzioni multigaussiane usando il software Bio-Patch Analysis (Bio-Logic Comp. Francia). La corrente microscopica totale e la probabilità aperta (P_o) sono state determinate da 120 secondi di attività del canale. Il P_o è stato determinato usando il software Bio-Patch o dalla relazione $P_o = I/i(N)$, dove I = corrente media, i = ampiezza corrente a canale singolo e N = numero di canali attivi nella zona.

Soluzioni

Soluzione extracellulare (in mM): NMDG (150), acido aspartico (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2) e HEPES (10) (pH regolato a 7,35 con base Tris).

Soluzione intracellulare (in mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10) e Tris base (14) (pH regolato a 7,35 con HCl).

Coltura cellulare

Fibroblasti di topo NIH3T3 che esprimono stabilmente F508del vengono usati per registrazioni *patch-clamp* con membrana asportata. Le cellule sono mantenute a 37°C in 5% di CO_2 e 90% di umidità nel terreno Eagle modificato da Dulbecco integrato con glutammina 2 mM, siero bovino fetale al 10%, 1 × NEAA, β-ME, 1 × pen/strep e 25 mM HEPES in flaconi di coltura da 175 cm^2. Per le registrazioni a canale singolo, 2.500-5.000 cellule sono state seminate su vetrini rivestiti di poli-L-lisina e coltivate per 24-48 ore a 27°C prima dell'uso.

I composti di formula I sono utili come modulatori dell'attività CFTR. La tabella 3 di seguito illustra l'EC30 e l'efficacia relativa dei composti della tabella 1. Nella tabella 3 seguente si applicano i seguenti significati. EC30: "+++" significa <3 μM; "++" significa tra 3 uM e 10 uM; "+" Significa maggiore di 10 μM.

Tabella 3

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	++
25	++
26	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	++
45	+++
46	++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	++
65	++
66	+++
67	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	++
73	+++
74	+++
75	++
76	+++
77	+++
78	+++
79	++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	++
86	++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	++
114	+++
115	+++
116	++
117	+++
118	++
119	+++
120	+++
121	++
122	++
123	+++
124	++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	++
156	+++
157	++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	++
174	++
175	++
176	+++
177	++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	++
185	+++
186	+++
187	++
188	+++
189	+++
190	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	+++
220	+++
221	+++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	+++
227	++
228	+++
229	+++
230	++
231	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	++
238	+++
239	+++
240	++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
245	++
246	++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
273	+++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	++
279	+++
280	+++
281	+++
282	++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	+++
294	+++
295	++
296	+++
297	++
298	++
299	+++
300	+++
301	++
302	++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++
307	+++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
312	+++
313	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	+++
319	++
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	+++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
355	+++
356	+++
357	++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+++
370	+++
371	+++
372	++
373	++
374	+++
375	+++
376	+++
377	+++
378	+++
379	+++
380	+++
381	++
382	+++
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	++
389	+++
390	+++
391	+
392	++
393	++
394	+++
395	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
396	+++
397	+++
398	+++
399	+++
400	++
401	+++
402	+++
403	++
404	+++
405	+++
406	+++
407	++
408	+++
409	+
410	+++
411	+++
412	+++
413	+++
414	+++
415	+++
416	+++
417	++
418	+++
419	+++
420	+++
421	+++
422	+++
423	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
431	++
432	+++
433	+++
434	+++
435	+++
436	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
437	+++
438	+++
439	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+
444	++
445	+
446	+++
447	+++
448	+++
449	+
450	+++
451	++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	+++
459	+++
460	++
461	++
462	+++
463	++
464	+++
465	++
466	+++
467	++
468	+++
469	++
470	+++
471	+++
472	+
473	+++
474	+++
475	+++
476	++
477	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
478	++
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	
485	+++
486	++
487	++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	++
496	+++
497	+++
498	+++
499	++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
504	+++
505	++
506	+++
507	+++
508	++
509	+++
510	+++
511	+++
512	++
513	++
514	+
515	+++
516	+++
517	++
518	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
519	++
520	+++
521	++
522	+++
523	+++
524	++
525	++
526	+++
527	+++
528	+++
529	++
530	+++
531	+++
532	++
533	+++
534	++
535	+++
536	+++
537	+++
538	+++
539	+
540	+
541	+++
542	+++
543	++
544	+++
545	++
546	++
547	+++
548	+++
549	+++
550	++
551	+++
552	++
553	+++
554	+++
555	+++
556	+
557	+++
558	+++
559	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
560	+++
561	+++
562	+++
563	+++
564	++
565	+
566	+
567	++
568	+++
569	+++
570	+++
571	++
572	+++
573	+++
574	++
575	+++
576	+++
577	++
578	+++
579	+++
580	+++
581	+++
582	++
583	+++
584	++
585	+++
586	+++
587	+++
588	++
589	+++
590	+++
591	+++
592	+++
593	+++
594	++
595	+++
596	++
597	+++
598	++
599	+++
600	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
601	+++
602	+++
603	+++
604	+++
605	+++
606	++
607	+++
608	++
609	+++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+++
614	+++
615	+++
616	+++
617	+++
618	++
619	+++
620	+++
621	+++
622	+++
623	++
624	++
625	+++
626	+++
627	+
628	+++
629	+++
630	+++
631	+++
632	++
633	+++
634	+++
635	+
636	++
637	++
638	++
639	+++
640	++
641	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
642	+++
643	++
644	+++
645	++
646	++
647	+++
648	+++
649	++
650	++
651	+++
652	++
653	+
654	+++
655	+++
656	+++
657	+++
658	+++
659	++
660	+
661	+++
662	+
663	+++
664	+++
665	+++
666	++
667	+++
668	+++
669	+++
670	++
671	+++
672	+++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++
677	++
678	+++
679	+++
680	+++
681	+++
682	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
683	+++
684	+++
685	+++
686	+++
687	++
688	+++
689	+++
690	++
691	+++
692	+++
693	+++
694	+++
695	+++
696	+++
697	+++
698	
699	+++
700	+++
701	+++
702	++
703	+++
704	++
705	+++
706	+++
707	+
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	+++
713	++
714	+++
715	+++
716	+++
717	+++
718	+++
719	+++
720	+++
721	++
722	+
723	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
724	+++
725	+++
726	++
727	+
728	++
729	++
730	+++
731	+++
732	+++
733	+++
734	+++
735	+++
736	+++
737	+++
738	+++
739	++
740	++
741	+++
742	+++
743	+++
744	+++
745	++
746	+++
747	+++
748	++
749	+++
750	+++
751	+++
752	++
753	++
754	+++
755	++
756	+++
757	+++
758	++
759	+++
760	++
761	+++
762	++
763	+++
764	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
765	++
766	++
767	+++
768	++
769	+++
770	++
771	+++
772	+++
773	+++
774	+++
775	+++
776	+++
777	+++
778	+++
779	+++
780	+++
781	+
782	+++
783	+++
784	+++
785	+++
786	+
787	+++
788	+++
789	+++
790	+++
791	++
792	++
793	+++
794	+++
795	+++
796	+++
797	+
798	+++
799	+
800	++
801	+
802	+++
803	+++
804	+++
805	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
806	++
807	+++
808	++
809	++
810	++
811	+++
812	++
813	+++
814	+++
815	++
816	++
817	+++
818	+++
819	+
820	+
821	++
822	+++
823	+
824	++
825	++
826	+++
827	+++
828	+++
829	+++
830	+++
831	+++
832	+++
833	+++
834	+++
835	++
836	++
837	+++
838	++
839	++
840	+++
841	+++
842	+++
843	++
844	++
845	+++
846	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
847	+++
848	+++
849	+
850	+++
851	+++
852	++
853	+++
854	++
855	+
856	++
857	+++
858	++
859	+++
860	++
861	++
862	+++
863	++
864	+++
865	+++
866	+++
867	+++
868	+++
869	+++
870	++
871	+++
872	++
873	+++
874	+++
875	+++
876	+++
877	+++
878	++
879	+
880	++
881	+++
882	+++
883	++
884	++
885	++
886	+++
887	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
888	++
889	++
890	+++
891	+++
892	++
893	+++
894	+++
895	+++
896	+++
897	+++
898	+++
899	+++
900	+++
901	++
902	+++
903	++
904	+++
905	+++
906	+++
907	+++
908	+
909	+++
910	+++
911	+++
912	+++
913	++
914	+++
915	+++
916	+++
917	++
918	+++
919	+++
920	+++
921	++
922	+++
923	+++
924	+++
925	+++
926	+++
927	++
928	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
929	++
930	++
931	+++
932	+
933	+++
934	+++
935	++
936	++
937	+++
938	++
939	+++
940	+++
941	+++
942	+++
943	+
944	+++
945	+++
946	++
947	+++
948	+++
949	+++
950	+++
951	+++
952	+++
953	+++
954	+++
955	++
956	+++
957	+++
958	+++
959	+++
960	++
961	+++
962	++
963	++
964	+++
965	+++
966	+
967	+++
968	+++
969	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
970	
971	+++
972	+++
973	+++
974	+++
975	++
976	++
977	++
978	+++
979	+++
980	++
981	++
982	++
983	++
984	+++
985	+++
986	++
987	+++
988	+++
989	+++
990	+++
991	+++
992	+++
993	+++
994	+++
995	+++
996	+++
997	++
998	++
999	++
1000	+++
1001	++
1002	+++
1003	+
1004	+++
1005	+++
1006	+++
1007	+++
1008	+++
1009	+++
1010	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1011	+++
1012	+++
1013	+++
1014	+++
1015	+++
1016	+++
1017	++
1018	++
1019	+++
1020	+++
1021	+++
1022	++
1023	+++
1024	++
1025	+++
1026	++
1027	++
1028	++
1029	++
1030	+++
1031	+++
1032	+++
1033	+++
1034	+++
1035	+++
1036	+
1037	++
1038	++
1039	+++
1040	+++
1041	+++
1042	+++
1043	+++
1044	+++
1045	++
1046	++
1047	+++
1048	+++
1049	+++
1050	++
1051	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1052	+++
1053	++
1054	+++
1055	++
1056	+++
1057	+
1058	+++
1059	+++
1060	+++
1061	+++
1062	+++
1063	+++
1064	+++
1065	+++
1066	++
1067	+++
1068	+++
1069	+++
1070	+++
1071	+++
1072	++
1073	+
1074	++
1075	+++
1076	+++
1077	+++
1078	++
1079	+++
1080	+++
1081	++
1082	+
1083	+++
1084	++
1085	+++
1086	++
1087	+++
1088	+++
1089	+++
1090	+++
1091	+++
1092	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1093	++
1094	+++
1095	++
1096	++
1097	+++
1098	+++
1099	+++
1100	+++
1101	+++
1102	+++
1103	+++
1104	+++
1105	+
1106	+
1107	+++
1108	+++
1109	++
1110	+++
1111	+++
1112	++
1113	+++
1114	
1115	+
1116	++
1117	+++
1118	+++
1119	++
1120	+++
1121	+++
1122	++
1123	+++
1124	+++
1125	++
1126	+
1127	+++
1128	++
1129	++
1130	++
1131	+++
1132	+++
1133	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1134	+++
1135	+++
1136	+++
1137	++
1138	+++
1139	+++
1140	+++
1141	++
1142	++
1143	++
1144	+++
1145	+++
1146	++
1147	++
1148	+++
1149	+++
1150	+++
1151	++
1152	+
1153	+++
1154	++
1155	++
1156	+++
1157	+++
1158	+++
1159	+++
1160	+++
1161	+++
1162	+++
1163	+++
1164	++
1165	++
1166	+++
1167	+++
1168	+++
1169	++
1170	+++
1171	+++
1172	++
1173	+++
1174	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1175	+++
1176	+++
1177	++
1178	+++
1179	++
1180	+++
1181	+++
1182	++
1183	+
1184	+++
1185	+++
1186	+++
1187	+++
1188	+++
1189	+++
1190	+++
1191	++
1192	+++
1193	+++
1194	+++
1195	+
1196	++
1197	+++
1198	+++
1199	++
1200	++
1201	+++
1202	+++
1203	+
1204	+
1205	+++
1206	++
1207	+++
1208	+++
1209	+++
1210	+++
1211	++
1212	+++
1213	++
1214	++
1215	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1216	+++
1217	+
1218	+++
1219	++
1220	+++
1221	+++
1222	+++
1223	+++
1224	++
1225	+++
1226	+++
1227	+++
1228	++
1229	+++
1230	++
1231	+++
1232	+++
1233	++
1234	+++
1235	+++
1236	++
1237	++
1238	+++
1239	+++
1240	+++
1241	+++
1242	+++
1243	+++
1244	+++
1245	+
1246	+++
1247	+++
1248	+++
1249	+++
1250	+++
1251	++
1252	+++
1253	++
1254	+++
1255	+++
1256	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1257	++
1258	+++
1259	+++
1260	+++
1261	+++
1262	++
1263	+++
1264	+++
1265	++
1266	+++
1267	+++
1268	+++
1269	+++
1270	+++
1271	+++
1272	+++
1273	+++
1274	+++
1275	+++
1276	++
1277	+++
1278	+
1279	+++
1280	+++
1281	++
1282	+++
1283	+++
1284	+++
1285	+++
1286	+++
1287	+++
1288	++
1289	+++
1290	+++
1291	++
1292	+
1293	++
1294	+++
1295	+++
1296	+
1297	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1298	++
1299	++
1300	+++
1301	++
1302	++
1303	+++
1304	+++
1305	+++
1306	+++
1307	++
1308	+++
1309	+++
1310	+++
1311	+++
1312	++
1313	+++
1314	+++
1315	+++
1316	+++
1317	+++
1318	+++
1319	+++
1320	+++
1321	++
1322	++
1323	+
1324	+++
1325	+++
1326	++
1327	+++
1328	+++
1329	++
1330	+++
1331	+
1332	+++
1333	+++
1334	+++
1335	+++
1336	+++
1337	+++
1338	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1339	+++
1340	+++
1341	+++
1342	+++
1343	+++
1344	++
1345	+++
1346	+++
1347	+++
1348	+++
1349	+++
1350	+
1351	++
1352	+++
1353	+
1354	+++
1355	++
1356	+++
1357	+++
1358	+++
1359	
1360	+++
1361	+++
1362	+++
1363	+++
1364	+++
1365	+++
1366	+++
1367	+++
1368	+++
1369	+++
1370	+++
1371	+++
1372	+++
1373	+++
1374	+++
1375	++
1376	+++
1377	+++
1378	+++
1379	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1380	+++
1381	++
1382	+
1383	+++
1384	+++
1385	+++
1386	++
1387	+++
1388	+++
1389	+++
1390	+++
1391	+++
1392	+++
1393	+++
1394	+++
1395	+++
1396	+++
1397	+++
1398	++
1399	+++
1400	+++
1401	+++
1402	+++
1403	+++
1404	+++
1405	+++
1406	+++
1407	+++
1408	+++
1409	+++
1410	+++
1411	+++
1412	+++
1413	+++
1414	+++
1415	+++
1416	+++
1417	++
1418	+++
1419	+++
1420	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1421	+++
1422	+++
1423	+++
1424	+++
1425	+++
1426	+++
1427	+++
1428	+++
1429	+++
1430	+++
1431	+++
1432	+++
1433	++
1434	+++
1435	+++
1436	++
1437	++
1438	+++
1439	++
1440	+++
1441	++
1442	+++
1443	+++
1444	+++
1445	+++
1446	+++
1447	+++
1448	
1449	+++
1450	+++
1451	+++
1452	+++
1453	+++
1454	+++
1455	+++
1456	+++
1457	+++
1458	+++
1459	+++
1460	+++
1461	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1462	+++
1463	+++
1464	+++
1465	+++
1466	++
1467	+++
1468	+++
1469	++
1470	+++
1471	+++
1472	+++
1473	+++
1474	+++
1475	+++
1476	+++
1477	+++
1478	+++
1479	+++
1480	+++
1481	+++
1482	+++
1483	+++
1484	+++
1485	+++
1486	+++
1487	+++
1488	+++
1489	+++
1490	+++
1491	++
1492	++
1493	+++
1494	+++
1495	+++
1496	+++
1497	+++
1498	+++
1499	++
1500	+++
1501	+++
1502	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1503	++
1504	+++
1505	+++
1506	+++
1507	++
1508	+++
1509	+++
1510	+++
1511	+++
1512	+++
1513	+++
1514	+++
1515	+++
1516	+++
1517	+++
1518	+++
1519	+++
1520	+++
1521	+++
1522	+++
1523	+++
1524	+++
1525	+++
1526	+++
1527	+++
1528	++
1529	+++
1530	+++
1531	++
1532	+++
1533	+++
1534	++
1535	+++
1536	++
1537	+++
1538	+
1539	+++
1540	+
1541	+++
1542	+++
1543	

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1544	+++
1545	+++
1546	+++
1547	++
1548	+++
1549	+++
1550	++
1551	+++
1552	+++
1553	+++
1554	+++
1555	+++
1556	+++
1557	+++
1558	++
1559	+++
1560	+++
1561	+++
1562	+++
1563	+++
1564	++
1565	+
1566	+++
1567	+++
1568	+++
1569	+++
1570	+++
1571	+++
1572	+++
1573	+++
1574	++
1575	++
1576	+++
1577	+++
1578	+++
1579	+++
1580	+++
1581	+++
1582	+++
1583	++
1584	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1585	+++
1586	+++
1587	+++
1588	+++
1589	+++
1590	+++
1591	+++
1592	+++
1593	+++
1594	+++
1595	+++
1596	+++
1597	+++
1598	+++
1599	+++
1600	+++
1601	+++
1602	+++
1603	++
1604	+++
1605	+++
1606	+++
1607	++
1608	+++
1609	+++
1610	+++
1611	+++
1612	+++
1613	+++
1614	+++
1615	+++
1616	+++
1617	+++
1618	+++
1619	+++
1620	+++
1621	+++
1622	+++
1623	+++
1624	+++
1625	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1626	+++
1627	+++
1628	+++
1629	+++
1630	+++
1631	++
1632	++
1633	+++
1634	++
1635	+++
1636	++
1637	+++
1638	+++
1639	+++
1640	+++
1641	+++
1642	+++
1643	++
1644	+++
1645	+++
1646	+++
1647	+++
1648	+++
1649	++
1650	+++
1651	++
1652	+++
1653	+++
1654	+++
1655	+++
1656	+++
1657	+++
1658	++
1659	+++
1660	+++
1661	+++
1662	++
1663	+++
1664	+++
1665	+++
1666	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1667	++
1668	+++
1669	+++
1670	++
1671	+++
1672	+++
1673	+++
1674	+++
1675	++
1676	+++
1677	+++
1678	+
1679	+++
1680	+++
1681	+++
1682	+++
1683	+++
1684	+++
1685	+++
1686	+++
1687	+++
1688	+++
1689	+++
1690	+++
1691	++
1692	++
1693	+++
1694	+++
1695	+++
1696	+++
1697	+++
1698	+++
1699	+++
1700	+++
1701	+++
1702	+++
1703	+++
1704	+++
1705	+++
1706	++
1707	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1708	+++
1709	+++
1710	+++
1711	+++
1712	+++
1713	+++
1714	++
1715	+++
1716	++
1717	+++
1718	+++
1719	+++
1720	+++
1721	+++
1722	+++
1723	+++
1724	+++
1725	++
1726	+++
1727	+++
1728	+++
1729	+++
1730	+++
1731	+++
1732	
1733	++
1734	+++
1735	+++
1736	++
1737	+++
1738	+++
1739	+++
1740	+++
1741	+++
1742	+++
1743	+++
1744	++
1745	+++
1746	+++
1747	+++
1748	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1749	+++
1750	+++
1751	+++
1752	++
1753	++
1754	+++
1755	++
1756	+++
1757	+++
1758	+++
1759	+++
1760	++
1761	++
1762	+++
1763	+++
1764	++
1765	+++
1766	+++
1767	+++
1768	++
1769	++
1770	+++
1771	+++
1772	++
1773	+++
1774	+++
1775	+++
1776	+++
1777	+++
1778	+++
1779	+++
1780	++
1781	+++
1782	+++
1783	+++
1784	+++
1785	+++
1786	++
1787	++
1788	+++
1789	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1790	+++
1791	+++
1792	+++
1793	+++
1794	++
1795	+++
1796	+++
1797	+++
1798	+++
1799	+++
1800	+++
1801	+++
1802	+++
1803	+++
1804	+++
1805	++
1806	+++
1807	+++
1808	+++
1809	+++
1810	+++
1811	+++
1812	++
1813	+++
1814	+++
1815	+++
1816	+++
1817	+++
1818	+++
1819	++
1820	++
1821	+++
1822	+++
1823	+++
1824	+++
1825	+++
1826	+++
1827	+++
1828	+++
1829	+++
1830	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1831	+++
1832	+++
1833	+++
1834	+++
1835	+++
1836	+++
1837	+++
1838	+++
1839	+++
1840	+++
1841	+++
1842	+++
1843	+++
1844	+++
1845	+++
1846	+++
1847	+++
1848	+++
1849	++
1850	+++
1851	+++
1852	+++
1853	++
1854	+++
1855	+++
1856	+++
1857	+++
1858	++
1859	+++
1860	+++
1861	+++
1862	+++
1863	+++
1864	+++
1865	++
1866	+++
1867	+++
1868	+++
1869	+++
1870	++
1871	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1872	+++
1873	+++
1874	+++
1875	++
1876	+++
1877	++
1878	++
1879	+++
1880	++
1881	+++
1882	+
1883	+++
1884	+++
1885	+++
1886	++
1887	+++
1888	++
1889	+++
1890	++
1891	+++
1892	+++
1893	+++
1894	+++
1895	+++
1896	+++
1897	+++
1898	++
1899	+++
1900	++
1901	+++
1902	+++
1903	+++
1904	+++
1905	+++
1906	+++
1907	+++
1908	+++
1909	+++
1910	+++
1911	+++
1912	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1913	+++
1914	+++
1915	+++
1916	+++
1917	+++
1918	+++
1919	+++
1920	++
1921	+++
1922	+++
1923	++
1924	+++
1925	+++
1926	+++
1927	+++
1928	++
1929	+++
1930	+++
1931	+++
1932	+++
1933	+++
1934	+++
1935	+++
1936	+++
1937	++
1938	+++
1939	++
1940	+++
1941	+++
1942	++
1943	++
1944	+++
1945	+++
1946	+++
1947	++
1948	+++
1949	+++
1950	+++
1951	+++
1952	+++
1953	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1954	+++
1955	+++
1956	+++
1957	++
1958	+++
1959	+++
1960	+++
1961	+++
1962	+++
1963	+++
1964	+++
1965	+++
1966	+++
1967	++
1968	+++
1969	+++
1970	+++
1971	+++
1972	+++
1973	+++
1974	+++
1975	+++
1976	+++
1977	+++
1978	+++
1979	+++
1980	+++
1981	+++
1982	++
1983	+++
1984	++
1985	++
1986	+++
1987	+++
1988	+++
1989	+++
1990	+++
1991	+++
1992	+++
1993	+++
1994	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
1995	+++
1996	+++
1997	++
1998	+++
1999	++
2000	+++
2001	+++
2002	+++
2003	+++
2004	+++
2005	++
2006	+++
2007	+++
2008	++
2009	+++
2010	+++
2011	+++
2012	+++
2013	+++
2014	+++
2015	+++
2016	++
2017	+++
2018	+++
2019	+++
2020	+++
2021	++
2022	+++
2023	+++
2024	++
2025	+++
2026	+++
2027	+++
2028	+++
2029	+++
2030	+++
2031	+++
2032	++
2033	+++
2034	+++
2035	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2036	+++
2037	+++
2038	+++
2039	+++
2040	+++
2041	+++
2042	+++
2043	+++
2044	+++
2045	++
2046	+++
2047	++
2048	+++
2049	+++
2050	+++
2051	+++
2052	+++
2053	+++
2054	+++
2055	+++
2056	++
2057	+++
2058	+++
2059	+++
2060	+++
2061	+++
2062	+++
2063	+++
2064	+++
2065	+++
2066	+++
2067	+++
2068	+++
2069	+++
2070	+++
2071	+++
2072	++
2073	+++
2074	++
2075	+++
2076	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2077	+++
2078	++
2079	+++
2080	++
2081	+++
2082	++
2083	+++
2084	+++
2085	+++
2086	+++
2087	+++
2088	++
2089	+++
2090	+++
2091	+++
2092	+++
2093	+++
2094	+++
2095	+++
2096	+++
2097	+++
2098	+++
2099	+++
2100	+++
2101	+++
2102	+++
2103	+++
2104	+++
2105	+++
2106	+++
2107	+++
2108	+++
2109	+++
2110	+
2111	+++
2112	++
2113	+++
2114	+++
2115	+++
2116	+++
2117	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2118	+++
2119	+++
2120	+++
2121	+++
2122	+++
2123	+++
2124	+++
2125	+++
2126	+++
2127	+++
2128	++
2129	+++
2130	+++
2131	+
2132	+++
2133	+++
2134	+++
2135	++
2136	+++
2137	+++
2138	+++
2139	+++
2140	++
2141	+++
2142	+++
2143	+++
2144	+++
2145	+++
2146	+++
2147	+++
2148	++
2149	+++
2150	+++
2151	+++
2152	++
2153	+++
2154	+++
2155	++
2156	+++
2157	+
2158	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2159	+++
2160	++
2161	+++
2162	+++
2163	+++
2164	+++
2165	+++
2166	++
2167	+++
2168	+++
2169	+++
2170	+++
2171	+++
2172	+++
2173	+++
2174	++
2175	++
2176	+++
2177	+++
2178	+++
2179	+++
2180	+++
2181	+++
2182	+++
2183	+++
2184	+++
2185	++
2186	+++
2187	+++
2188	+++
2189	+++
2190	+++
2191	+++
2192	+++
2193	+++
2194	+++
2195	+++
2196	+++
2197	+++
2198	+++
2199	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2200	++
2201	+++
2202	+++
2203	+++
2204	+++
2205	+++
2206	+++
2207	+++
2208	+++
2209	+++
2210	+++
2211	+++
2212	++
2213	+++
2214	+++
2215	++
2216	+++
2217	+++
2218	+++
2219	++
2220	++
2221	++
2222	++
2223	+++
2224	+++
2225	++
2226	++
2227	+++
2228	+++
2229	++
2230	+++
2231	+++
2232	++
2233	+++
2234	+++
2235	+++
2236	+++
2237	+++
2238	+++
2239	+++
2240	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2241	+++
2242	+++
2243	+++
2244	+++
2245	+++
2246	+++
2247	++
2248	+++
2249	+++
2250	+++
2251	+++
2252	+++
2253	++
2254	++
2255	+++
2256	+++
2257	+++
2258	+++
2259	+++
2260	+++
2261	+++
2262	+++
2263	+++
2264	+++
2265	+++
2266	+++
2267	+++
2268	+++
2269	+++
2270	+++
2271	+++
2272	+++
2273	+++
2274	++
2275	++
2276	+++
2277	+++
2278	+++
2279	+++
2280	+++
2281	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2282	+++
2283	+++
2284	+++
2285	+++
2286	+++
2287	+++
2288	+++
2289	+++
2290	++
2291	+++
2292	+++
2293	+++
2294	++
2295	++
2296	+++
2297	+++
2298	+++
2299	+++
2300	++
2301	+++
2302	+++
2303	++
2304	+++
2305	+++
2306	+++
2307	+++
2308	+++
2309	+++
2310	+++
2311	+++
2312	+++
2313	+++
2314	++
2315	+++
2316	+++
2317	+++
2318	+++
2319	++
2320	+++
2321	++
2322	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2323	++
2324	++
2325	+++
2326	+++
2327	++
2328	++
2329	+++
2330	+++
2331	+++
2332	+++
2333	++
2334	+++
2335	++
2336	+++
2337	+++
2338	+++
2339	+++
2340	+++
2341	+++
2342	+++
2343	+++
2344	+++
2345	+++
2346	+++
2347	+++
2348	+++
2349	++
2350	++
2351	+++
2352	+++
2353	+++
2354	++
2355	+++
2356	+++
2357	+++
2358	+++
2359	++
2360	++
2361	+++
2362	+++
2363	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2364	+++
2365	+++
2366	+++
2367	+++
2368	+++
2369	+++
2370	+++
2371	+++
2372	+++
2373	+++
2374	+++
2375	++
2376	+++
2377	+++
2378	+++
2379	+++
2380	+++
2381	+++
2382	+++
2383	++
2384	+++
2385	+++
2386	+++
2387	++
2388	+++
2389	++
2390	+++
2391	+++
2392	+++
2393	++
2394	+++
2395	+++
2396	++
2397	+++
2398	+++
2399	+++
2400	++
2401	+++
2402	+++
2403	+++
2404	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2405	+++
2406	+++
2407	++
2408	+++
2409	+++
2410	+++
2411	+++
2412	+++
2413	+++
2414	++
2415	+++
2416	+++
2417	+++
2418	+++
2419	++
2420	++
2421	+++
2422	++
2423	+++
2424	+++
2425	+++
2426	+++
2427	+++
2428	+++
2429	+++
2430	++
2431	+++
2432	+++
2433	++
2434	+++
2435	+++
2436	+++
2437	+++
2438	+++
2439	+++
2440	+++
2441	++
2442	++
2443	+++
2444	++
2445	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2446	+++
2447	+++
2448	+++
2449	+++
2450	+++
2451	+++
2452	+++
2453	+++
2454	++
2455	+++
2456	+++
2457	+++
2458	+++
2459	+++
2460	+++
2461	+++
2462	+++
2463	+++
2464	++
2465	+++
2466	+++
2467	+++
2468	+++
2469	++
2470	+++
2471	++
2472	++
2473	+++
2474	+++
2475	+++
2476	+++
2477	+++
2478	+++
2479	+++
2480	++
2481	+++
2482	+++
2483	+++
2484	+++
2485	+++
2486	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2487	+++
2488	+++
2489	++
2490	+++
2491	+++
2492	+++
2493	+++
2494	+++
2495	+++
2496	+++
2497	+++
2498	+++
2499	+++
2500	+++
2501	++
2502	+++
2503	+++
2504	++
2505	+++
2506	++
2507	+++
2508	+++
2509	+++
2510	+++
2511	+++
2512	+++
2513	++
2514	+++
2515	+++
2516	++
2517	+++
2518	+++
2519	+++
2520	++
2521	+++
2522	+++
2523	++
2524	+++
2525	++
2526	+++
2527	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2528	+++
2529	+++
2530	+++
2531	+++
2532	+++
2533	+++
2534	+++
2535	++
2536	+++
2537	++
2538	+++
2539	+++
2540	+++
2541	+++
2542	+++
2543	+++
2544	+
2545	+++
2546	+++
2547	+++
2548	+++
2549	+++
2550	++
2551	+++
2552	+++
2553	+++
2554	+++
2555	+++
2556	++
2557	+++
2558	+++
2559	+++
2560	+++
2561	+++
2562	+++
2563	+++
2564	+++
2565	++
2566	+++
2567	+++
2568	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2569	+++
2570	++
2571	+++
2572	+++
2573	+++
2574	++
2575	+++
2576	+++
2577	+++
2578	+++
2579	+++
2580	+++
2581	+++
2582	+++
2583	++
2584	++
2585	+++
2586	++
2587	++
2588	+++
2589	+++
2590	+++
2591	+++
2592	+++
2593	+++
2594	+++
2595	+++
2596	+++
2597	++
2598	+++
2599	++
2600	+++
2601	++
2602	++
2603	+++
2604	+++
2605	++
2606	+++
2607	+++
2608	+++
2609	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2610	+++
2611	+++
2612	++
2613	+++
2614	++
2615	++
2616	+++
2617	++
2618	+++
2619	+++
2620	++
2621	++
2622	+++
2623	++
2624	++
2625	+++
2626	+++
2627	+++
2628	+++
2629	+++
2630	+++
2631	+++
2632	+++
2633	++
2634	+++
2635	+++
2636	+
2637	+++
2638	+++
2639	+++
2640	+++
2641	+++
2642	+++
2643	+++
2644	+++
2645	+++
2646	+++
2647	+++
2648	+++
2649	+++
2650	++

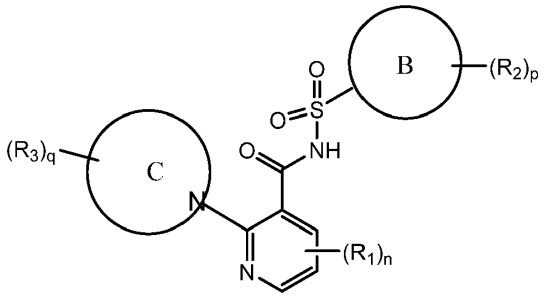
Cmpd. No.	EC30 (μM)
2651	+++
2652	+++
2653	+++
2654	+++
2655	+++
2656	+++
2657	++
2658	++
2659	++
2660	+++
2661	+++
2662	++
2663	+++
2664	+++
2665	+++
2666	++
2667	+++
2668	++
2669	+++
2670	+++
2671	+++
2672	+++
2673	+++
2674	+++
2675	+++
2676	+++
2677	+++
2678	++
2679	++
2680	++
2681	+++
2682	+++
2683	+++
2684	+++
2685	+++
2686	+++
2687	++
2688	+++
2689	++
2690	+++
2691	+++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2692	++
2693	++
2694	+++
2695	+++
2696	+++
2697	+++
2698	+++
2699	+++
2700	+++
2701	+++
2702	+++
2703	+++
2704	+++
2705	+++
2706	+++
2707	+++
2708	+++
2709	+++
2710	++
2711	++
2712	+++
2713	+++
2714	+++
2715	+++
2716	+++
2717	+++
2718	+++
2719	+++
2720	+++
2721	+++
2722	+++
2723	+++
2724	+++
2725	+++
2726	+++
2727	+++
2728	+++
2729	+++
2730	++
2731	++
2732	++

Cmpd. No.	EC30 (μM)
2733	++
2734	++
2735	++
2736	++
2737	+++
2738	+++
2739	+++
2740	+++
2741	++
2742	++
2743	+++
2744	+++
2745	+++
2746	+++
2747	+++

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula Ib-iii:



Ib-iii

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

e in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro

unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o due gruppi R3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

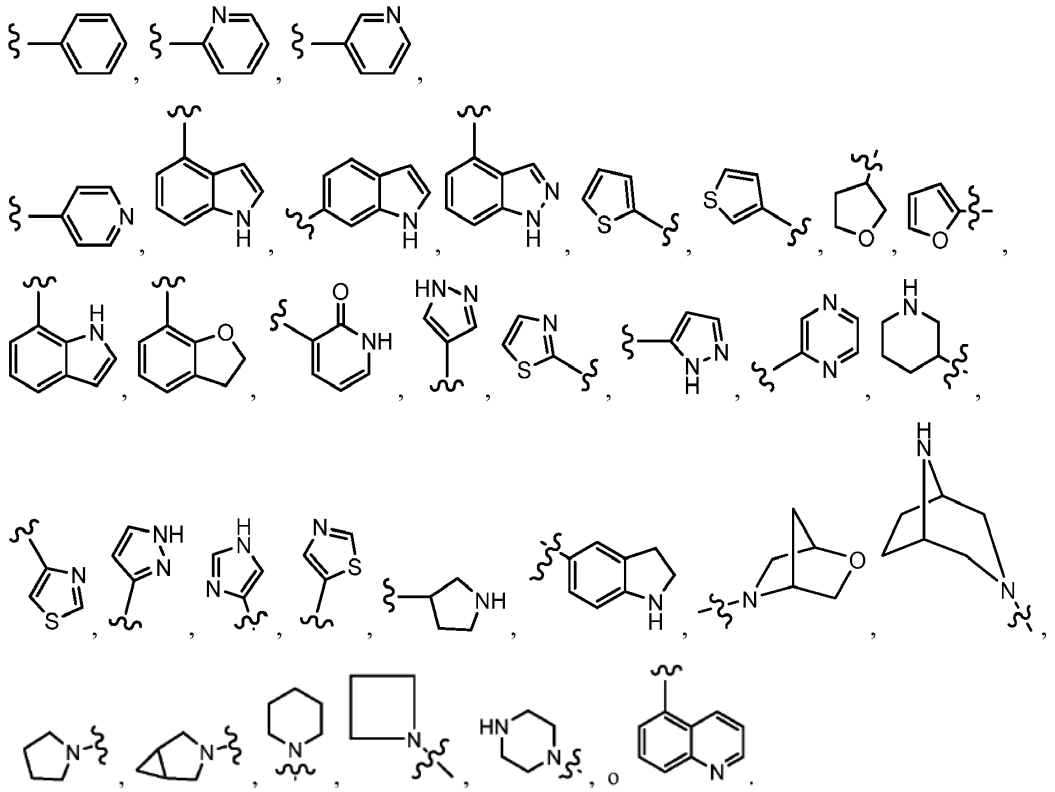
in cui ognuno dei gruppi specifici per le variabili R_1-R_4 può essere opzionalmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alogeno, fosfo, OH, cicloalchile, eterocicloalchile, arile, eteroarile, fluoroalchile, alchile, alchenile, alchinile, nitro-gruppo, CN, ossidrile, e (C1-C9alchilene)-E in cui fino a 4 unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, S, SO_2, SO, CO, NH, *N*-alchile, *N*-alchenile, o *N*-alchinile, e E è H, arile, cicloalchile, eterocicloalchile, eteroarile, alcossile, CN, o CF_3, inoltre in cui ognuno dell'arile, cicloalchile, eterocicloalchile, e eteroarile è opzionalmente sostituito con uno o più gruppi scelti tra alogeno, alchile, gruppo amminico, CN, alchenile, alchinile, e alcossile; e

quando due gruppi alcossilici sono legati allo stesso atomo o atomi adiacenti, i due gruppi alcossilici possono formare un anello insieme all'atomo(i) a cui sono legati; e

in cui il termine "gruppo amminico" si riferisce a NH_2 che è opzionalmente sostituito con uno o due gruppi indipendentemente scelti tra alchile, cicloalchile, e eterocicloalchile.

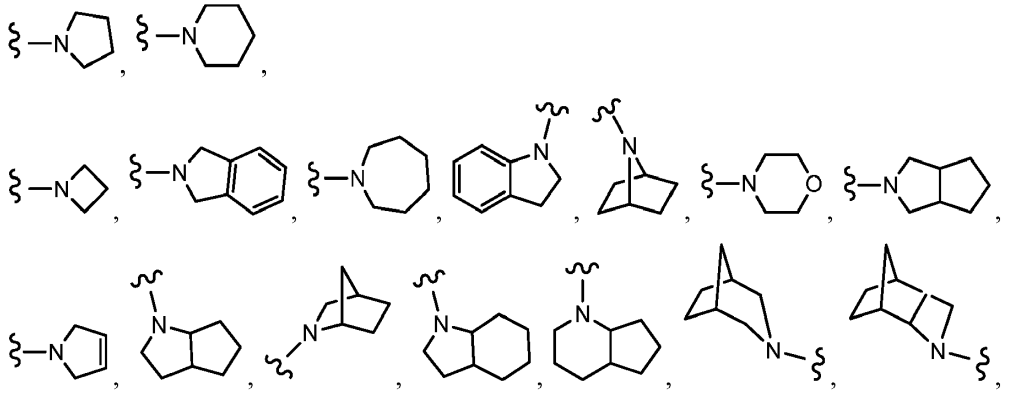
2. Composto o sale della rivendicazione 1, in cui anello B è:

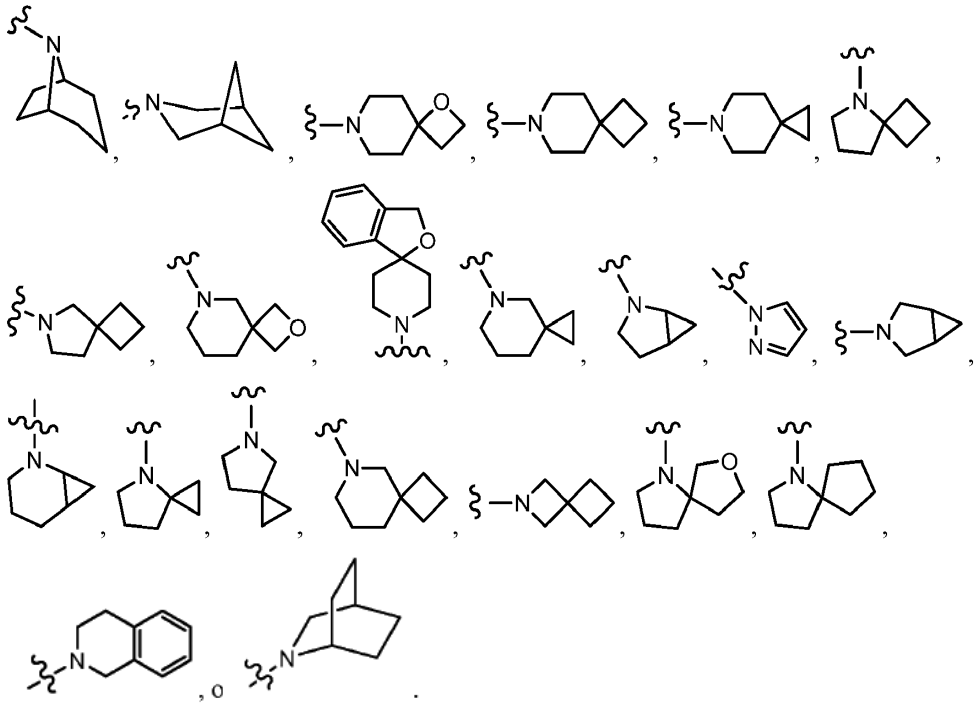
(a) fenile, piridile, piridin-2(1*H*)-one, pirazolo, indolo, aza-indolo, tiofene, diidrobenzofurano, o chinolina; o (b) scelto tra



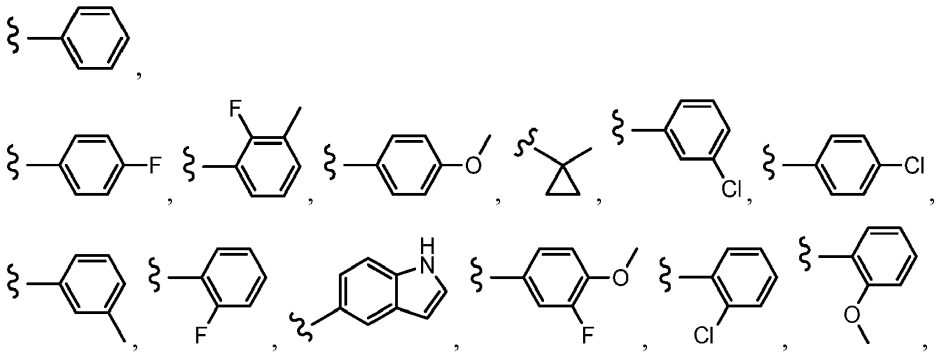
3. Composto o sale della rivendicazione 1 o rivendicazione 2, in cui anello C è scelto tra indolo, piperidina, azepano, azetadina, indolina, isoindolina, o pirrolidina.

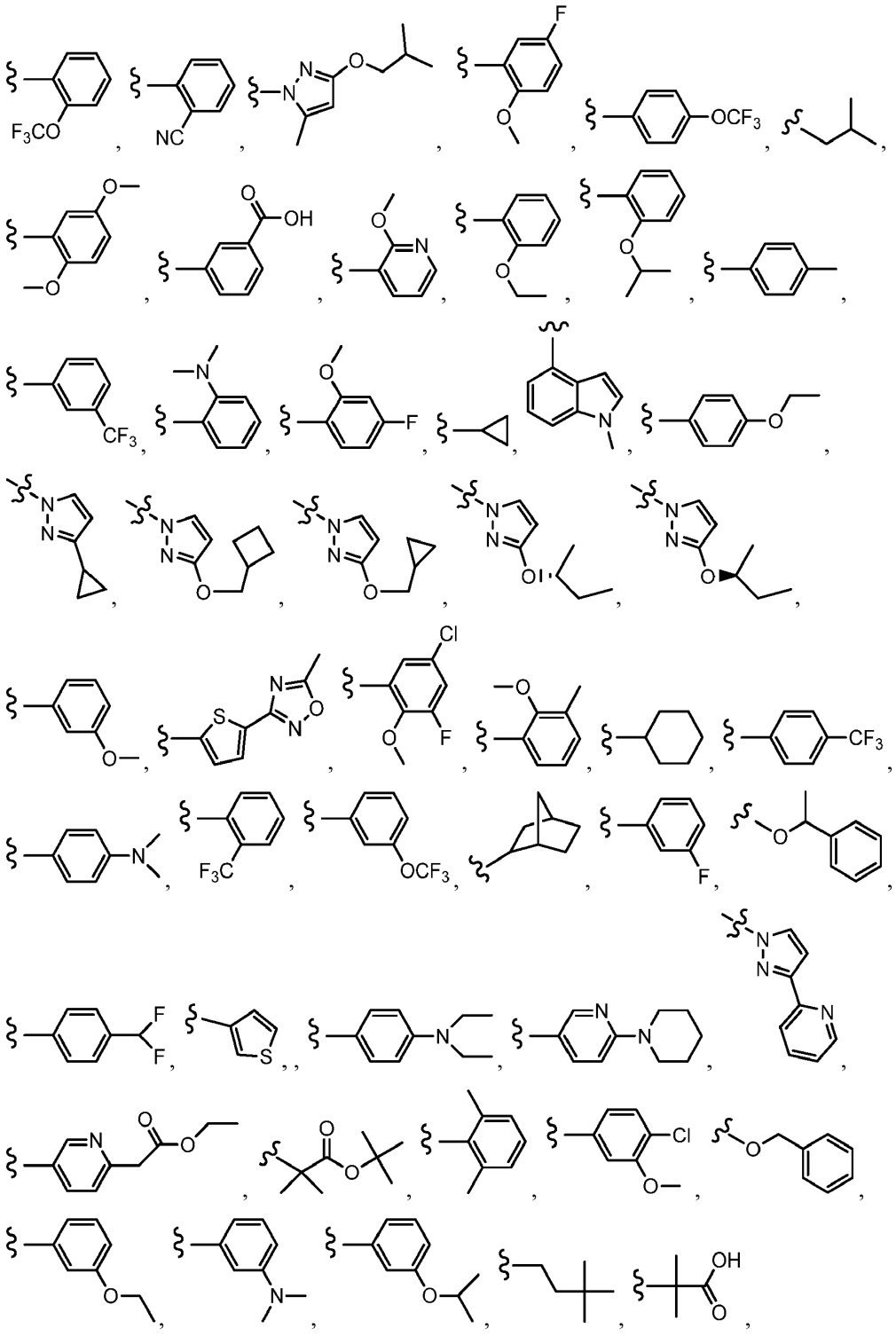
4. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 3, in cui anello C è

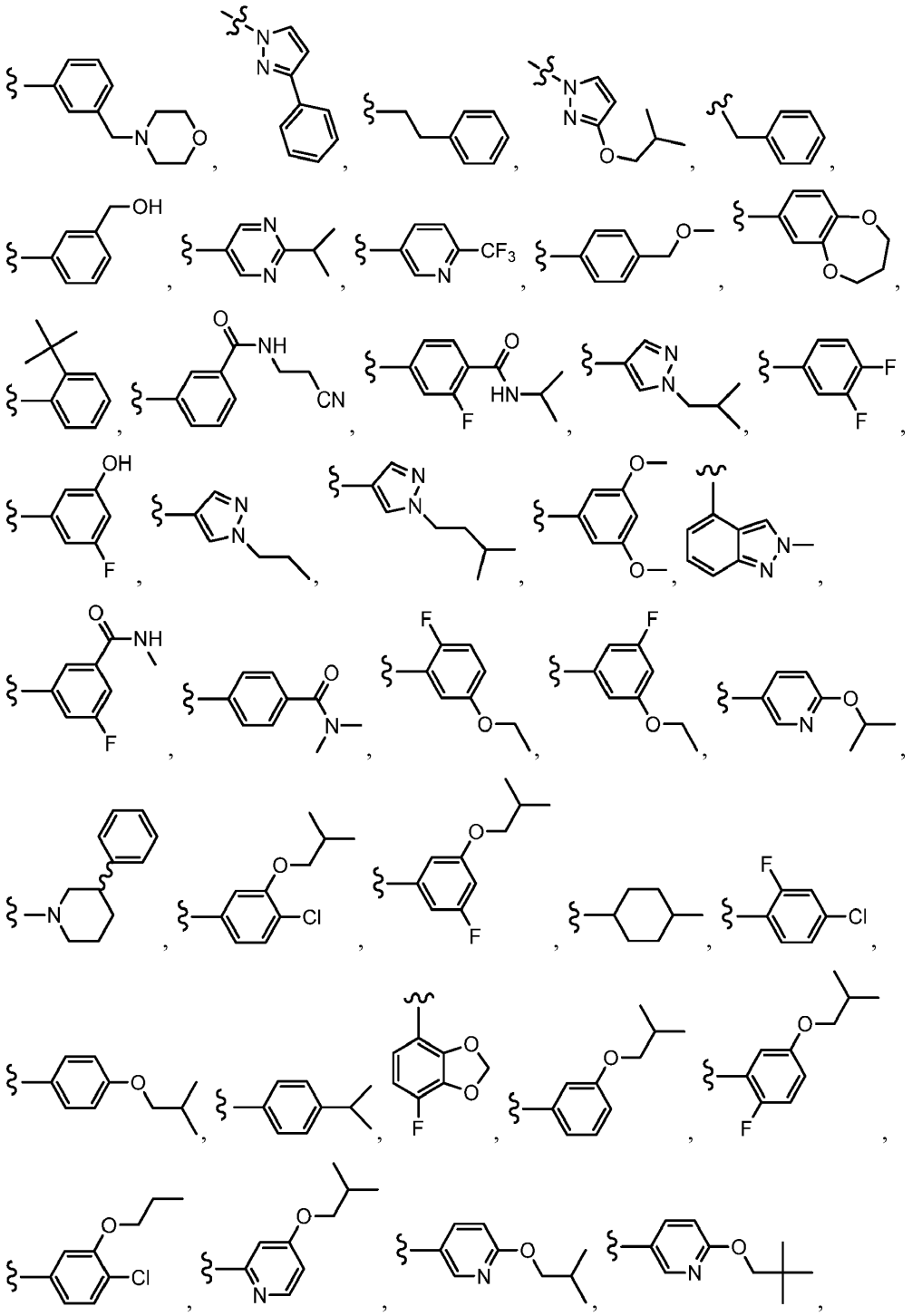


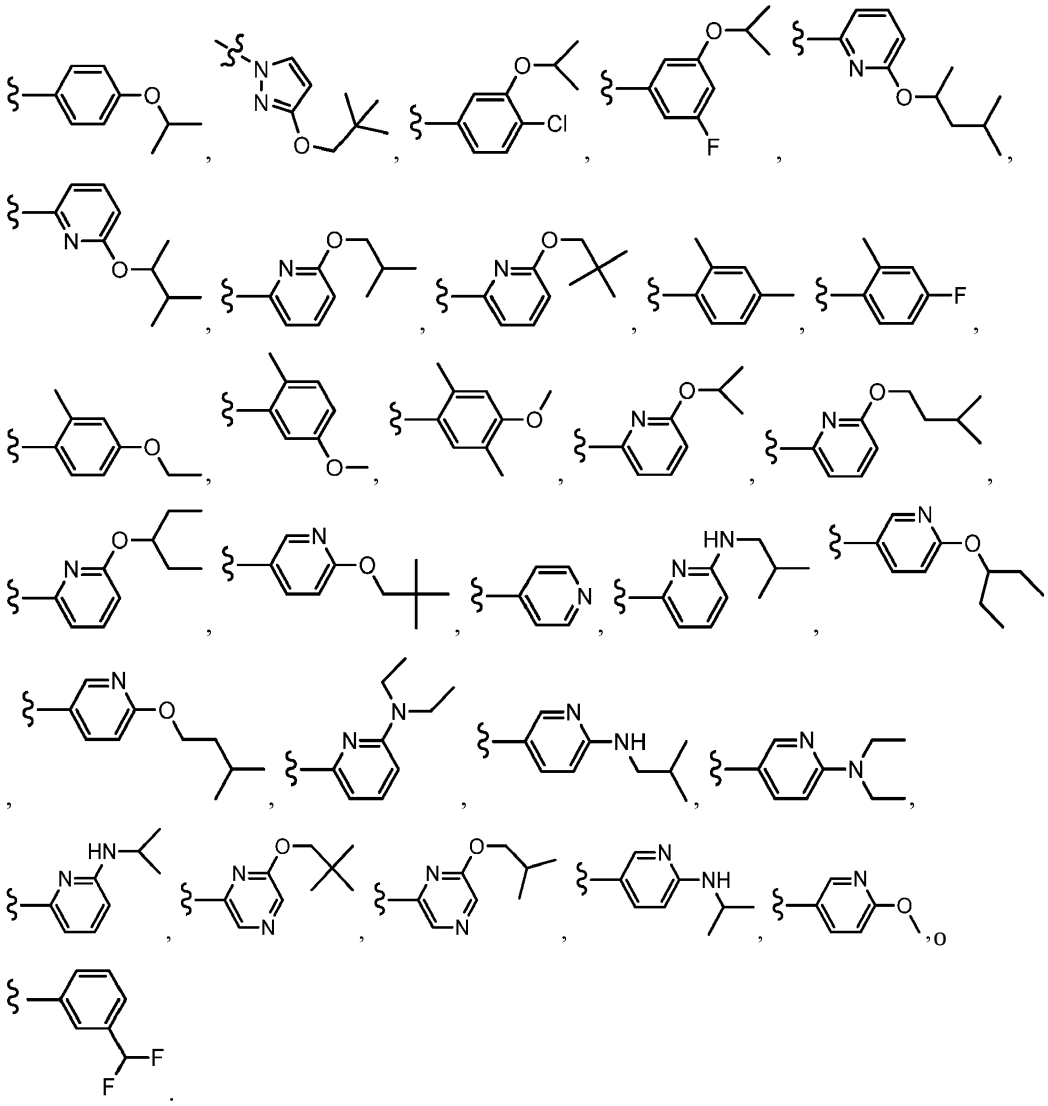


5. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 4, in cui R_1 è: (a) alogeno, CN, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C3-C8 cicloalchile, o un anello di fenile, piridile, pirimidina, indolo, aza-indolo, pirazolo, o tiofene, o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR, in cui tutti gli anelli possono essere sostituite con alogeno, C1-C6 alchile, C1-C6 alcossile, C1-C6 fluoroalchile, C1-C6 fluoroalcossile, OH, CH_2OH, CH_2OCH_3, CN, CO_2H, gruppo amminico, gruppo ammidico, C3-C10 eteroarile, o C3-C10 eterocicloalchile; o (b) R_1 è scelto tra CH_3, Cl, F, CN, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, tBu, $CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH_2CH_3$,



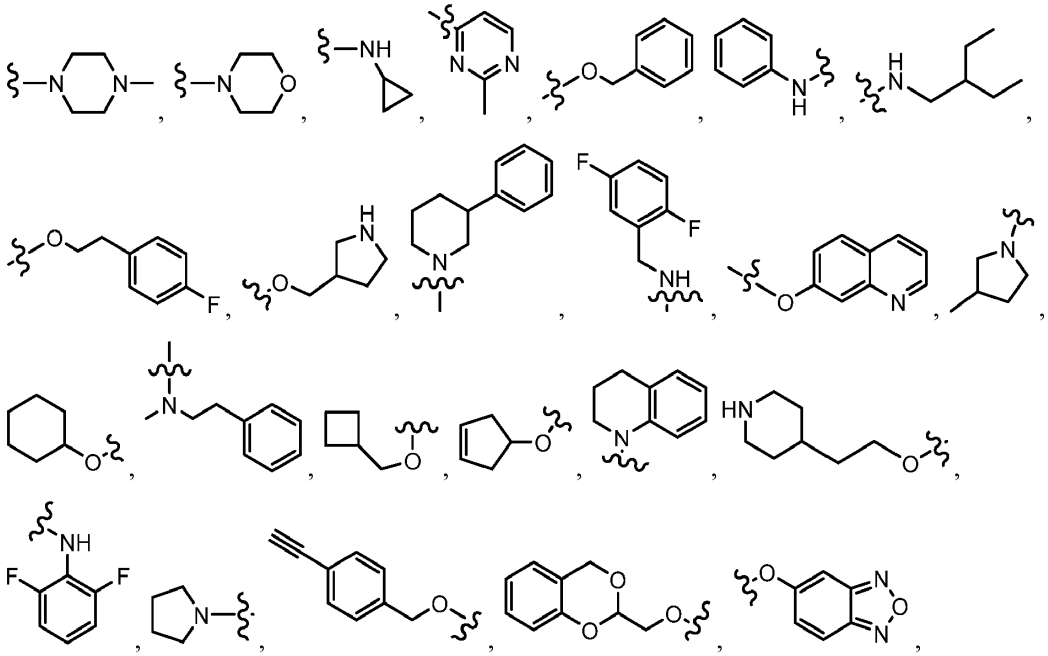






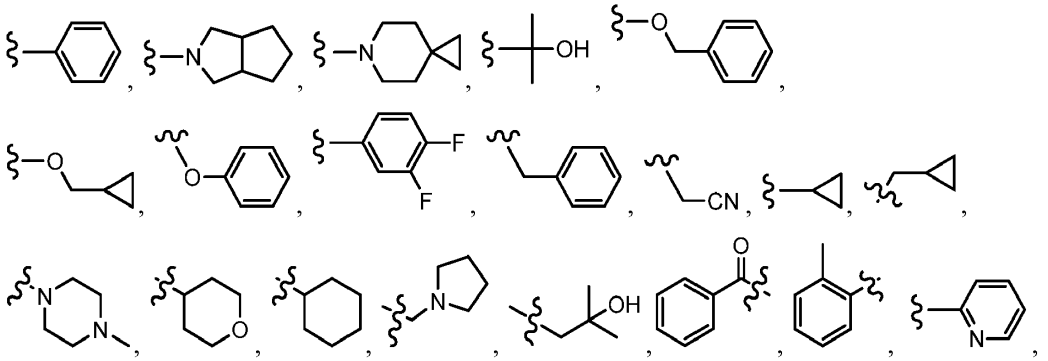
6. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 5, in cui R_2 è: (a) scelto tra alogeno, OH, CN, azide, gruppo amminico, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile o fluoroalcossile, anello C3-C10 eterociclico in cui fino a 4 atomi d'anello possono essere sostituite con O, S, N, o NR; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; o (b) scelto tra Cl, F, OH, CN, N_3, NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, N(CH3)CH2CH2CH2CH3, CH_3, CH_2OH, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, =O, CH_3SO_2, CH_3SO_2NH, CF_3CONH, CH_3CONH, $CH_3CON(CH_3)$, tBuOCONH, $(CH_3)_2CHOCONH$, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, OCF_3, $OCHF_2$,

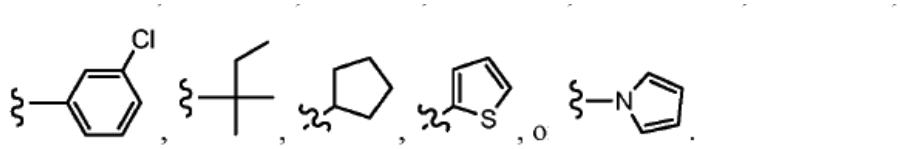
$OC(CH_3)_3$, OCH_2CH_2tBu, $NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $OCH(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$, $C(O)CH_3$, CH_2CH_2OH, CH_2NH_2, $NH(CH_2)_2OH$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2COOH$, $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2NH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, $NH(CH_2)_2OCH_3$, $NHCH(CH_3)_2$,



o CO_2H.

7. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 6, in cui R_3 è: (a) scelto tra alogeno, CN, C1-C6 alchile o fluoroalchile, C1-C6 alcossile, o C3-C10 eteroarile in cui fino a 4 atomi d'anello possono essere sostituiti da O, S, N, o NR; o (b) scelto tra Cl, I, deuterio, F, CN, CH_3, OH, OCH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCH(CH_3)_2$, CO_2H, CO_2NH_2, OCH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH(CH_3)_2$, CCH, CH_2CONH_2, CO_2CH_3, $-CH_2N(CH_3)_2$, CO_2tBu, tBu, $=CH_2$, =O,





8. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 7, in cui n è:

(a) 0; o

(b) 1; o

(c) 2.

9. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 8, in cui p è:

(a) 0; o

(b) 1; o

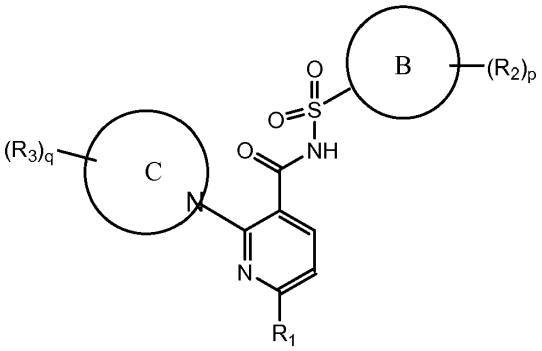
(c) 2.

10. Composto o sale della rivendicazione 1, in cui R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, e n è 1.

11. Composto o sale della rivendicazione 1, in cui R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_2 è gruppo amminico o alchile, e p è 0 o 1.

12. Composto o sale della rivendicazione 1, in cui R_1 è fenile, piridina, o pirazolo, n è 1, R_3 è alchile, e q è 1, 2, 3, o 4.

13. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è un composto di formula Ib-iv:



Ib-iv

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi

d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

Anello C è un anello C3-C14 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente N, O, o S, e in cui un azoto su Anello C è il punto di attacco all'anello piridinico;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

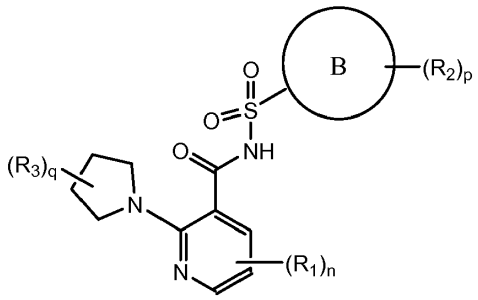
R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

14. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è un composto di formula Ib-v:



Ib-v

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è alogeno; CN; F_5S; SiR_3; OH; NRR; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR; C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

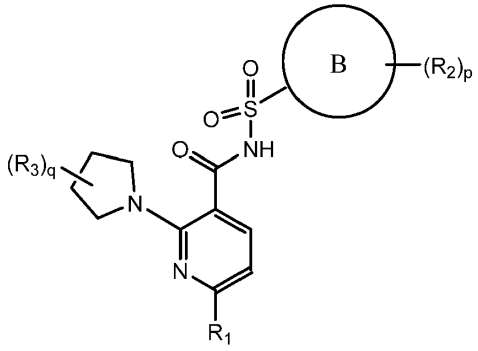
R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

n è 0, 1, 2 o 3;

p è 0, 1, 2, o 3; e

q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

15. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è un composto di formula Ib-vi:



Ib-vi

o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui, indipendentemente per ogni manifestazione:

Anello B è un anello C6-C10 arilico o anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_1 è C6-C10 arile o C3-C10 eteroarile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR;

R_2 è alogeno; OH; NRR; azide; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; anello C3-C13 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_2 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

R_3 è alogeno; CN; CO_2R; C1-C6 alchile o fluoroalchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C1-C6 alcossile o fluoroalcossile; o C6-C10 arile; anello C3-C10 eteroarilico o eterociclico in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello

sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; o un (C1-C9 alchilene)-R_4 in cui fino a quattro unità CH_2 sono indipendentemente sostituite con O, CO, S, SO, SO_2 o NR;

oppure due gruppi R_3 presi insieme possono formare un gruppo $=CH_2$ o =O;

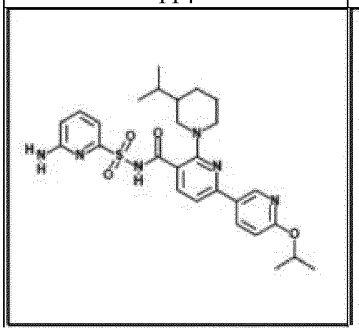
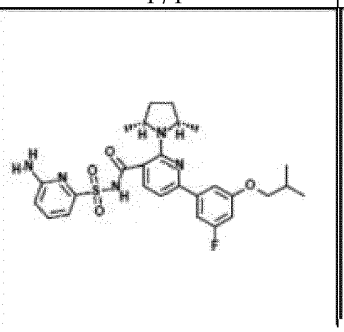
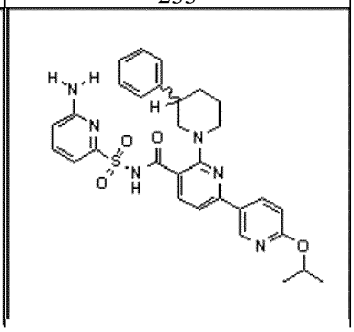
R_4 è H; azide; CF_3; CHF_2; OR; CCH; CO_2R; OH; C6-C10 arile, C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; C3-C10 cicloalchile; NRR, NRCOR, CONRR, CN, alogeno, o SO_2R;

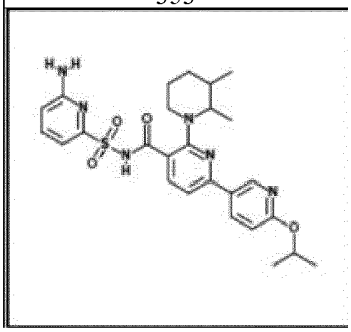
R è indipendentemente H; OH; CO_2H; CO_2C1-C6 alchile; C1-C6 alchile; C1-C6 alchenile; C1-C6 alchinile; C6-C10 arile; C3-C10 eteroarile o eterocicloalchile in cui qualsiasi da 1 a 4 atomi d'anello sono indipendentemente O, S, N, o NR; o C3-C10 cicloalchile;

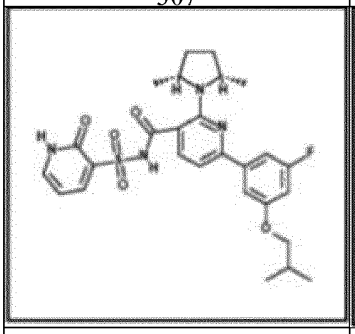
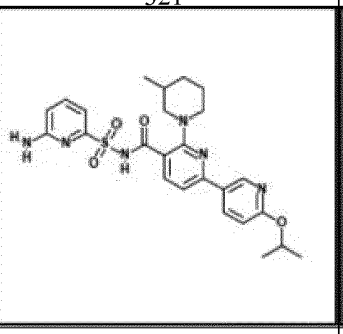
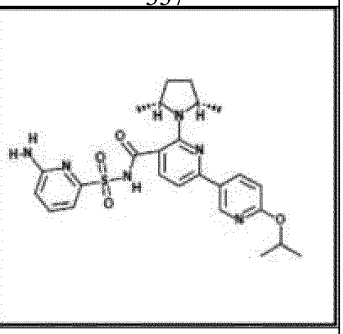
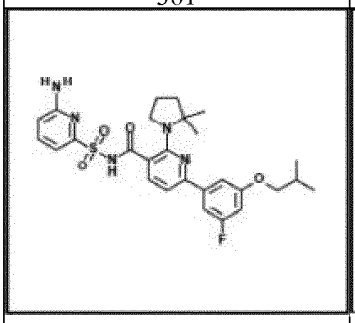
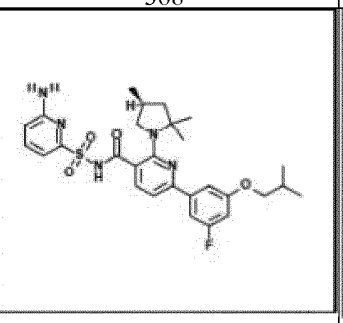
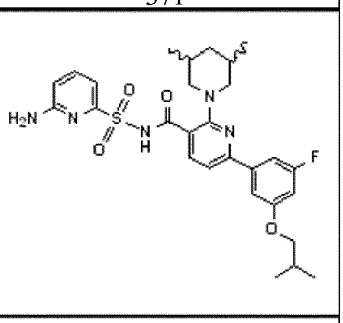
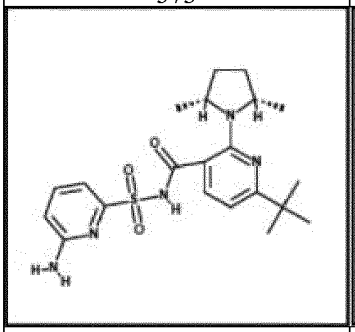
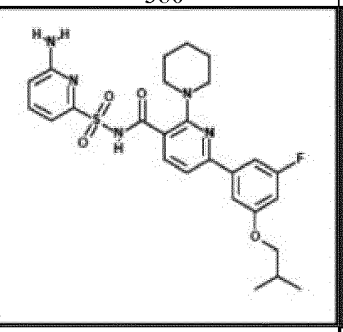
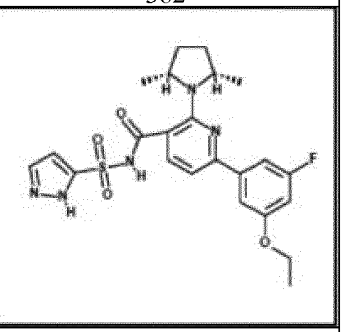
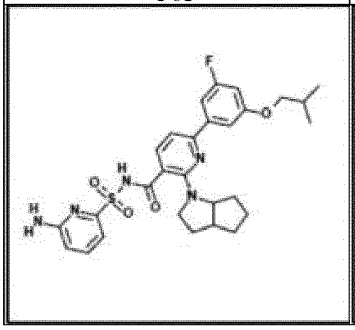
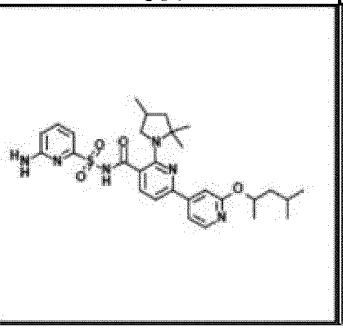
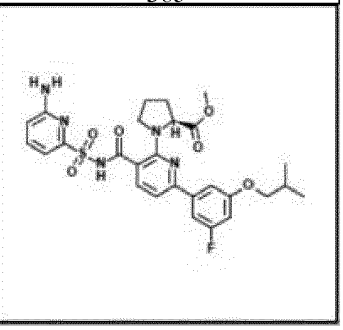
p è 0, 1, 2, o 3; e

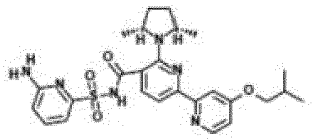
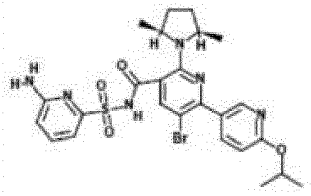
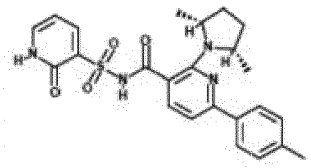
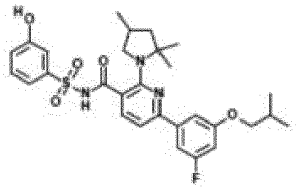
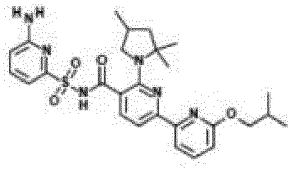
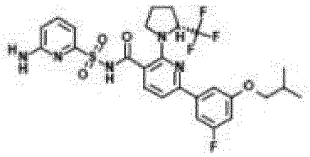
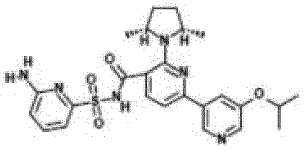
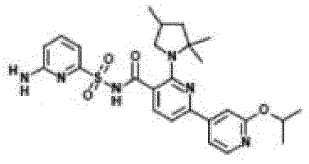
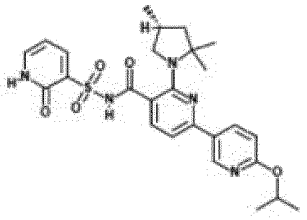
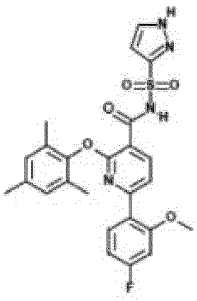
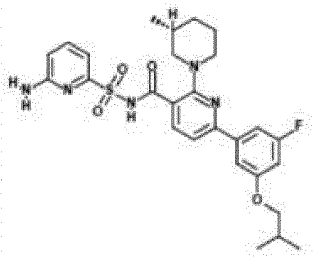
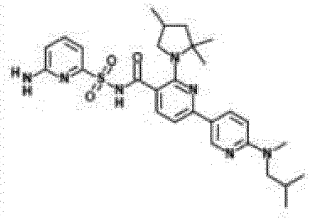
q è 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

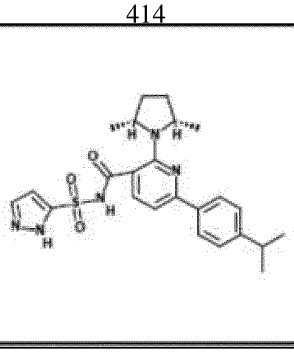
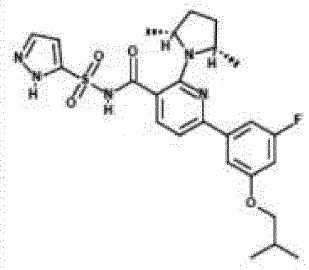
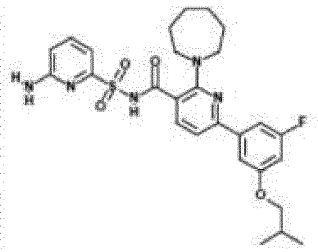
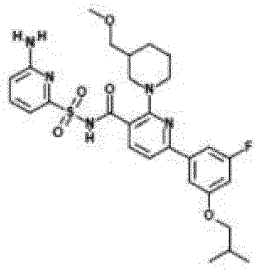
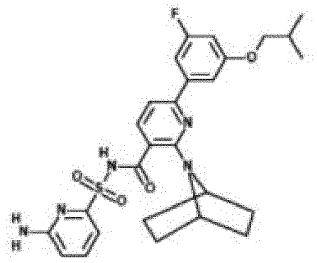
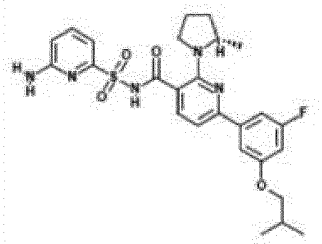
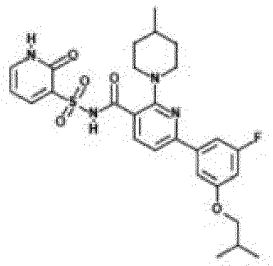
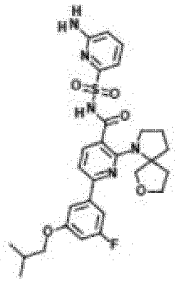
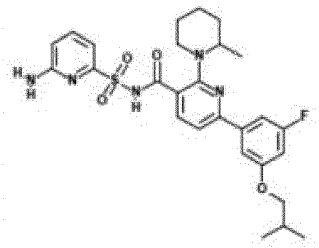
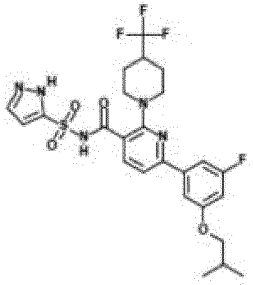
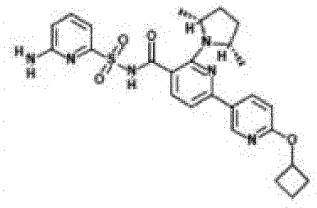
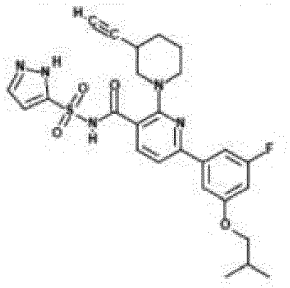
16. Composto della rivendicazione 1, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui il composto è scelto tra:

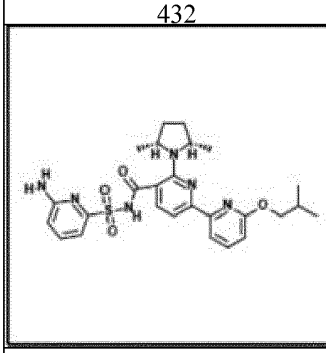
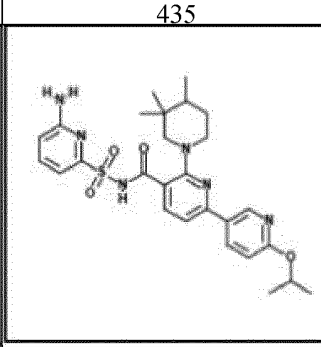
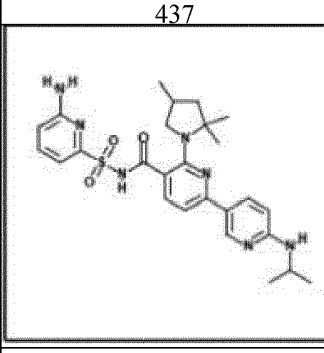
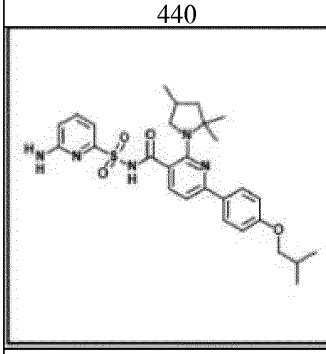
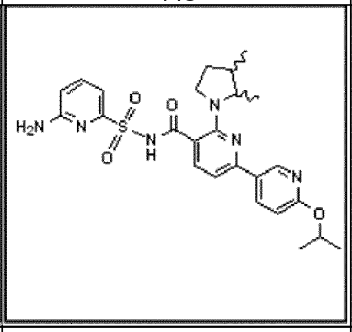
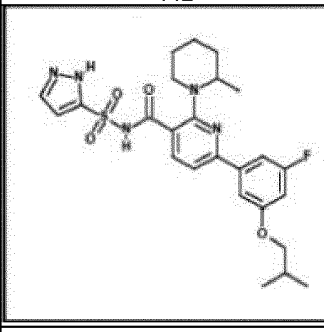
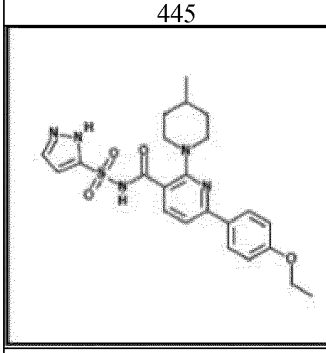
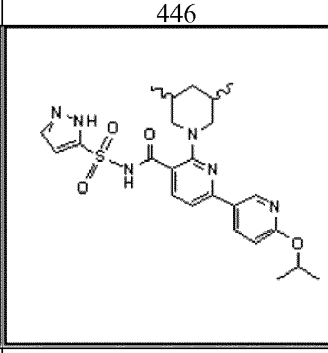
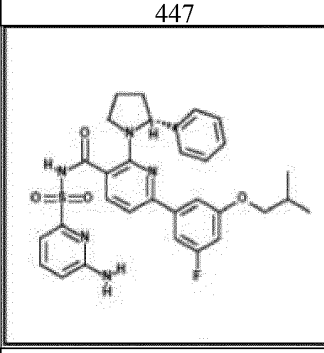
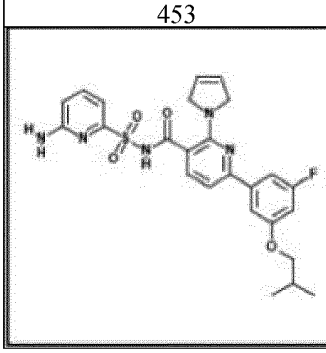
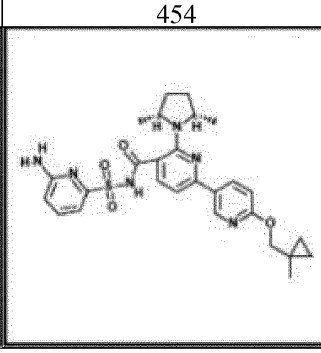
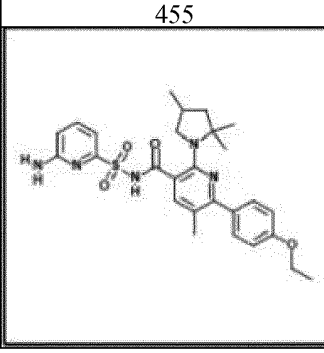
114	171	233
		

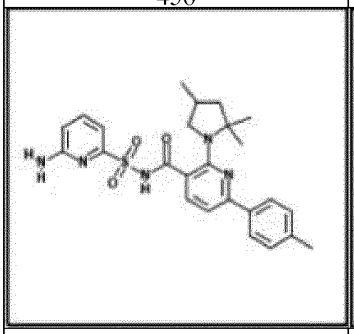
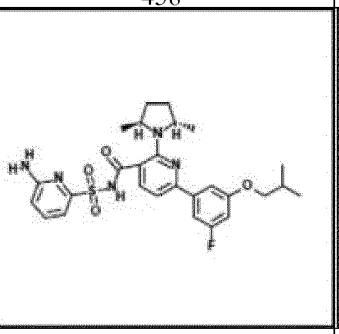
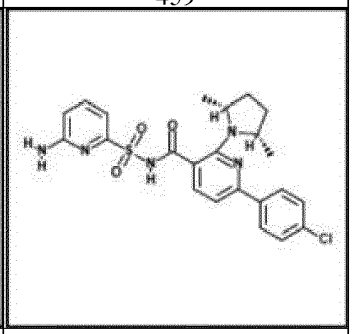
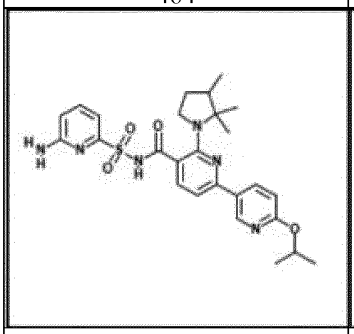
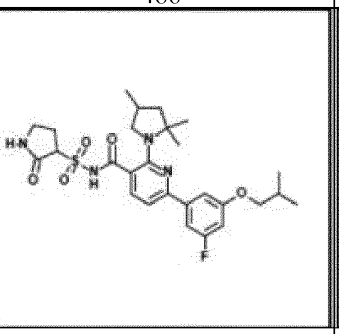
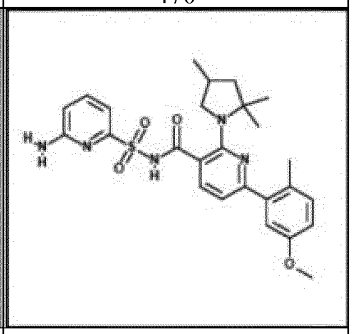
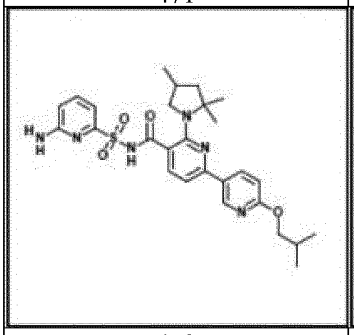
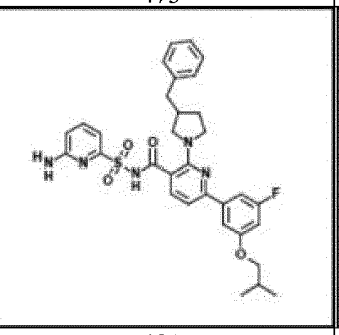
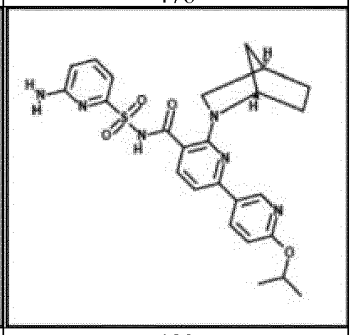
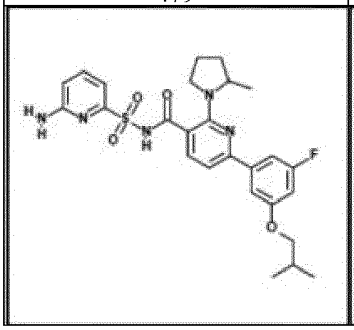
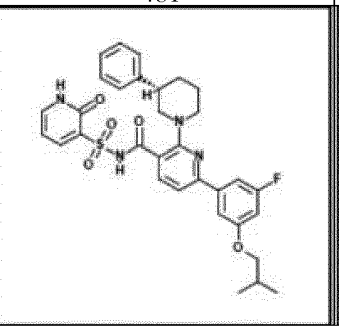
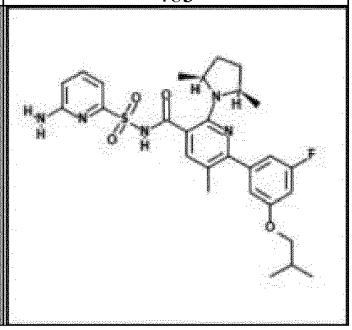
353


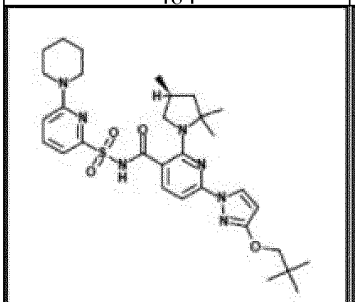
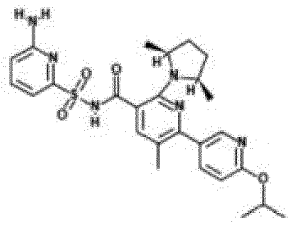
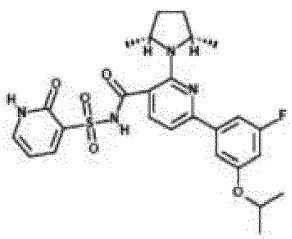
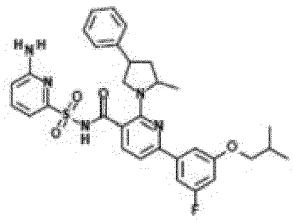
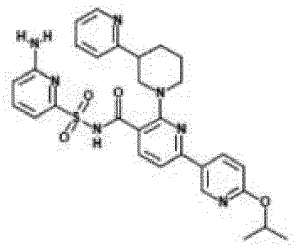
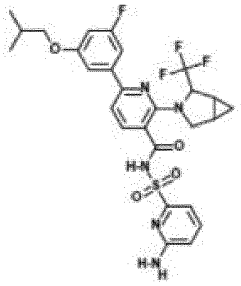
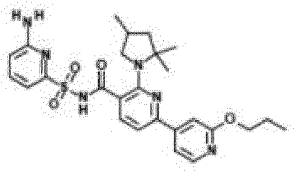
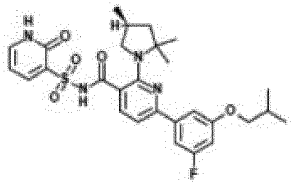
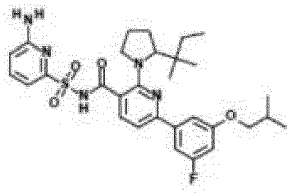
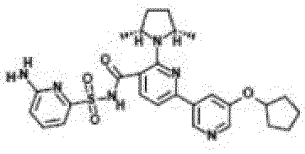
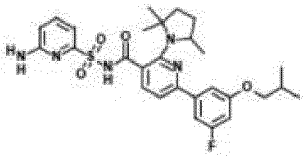
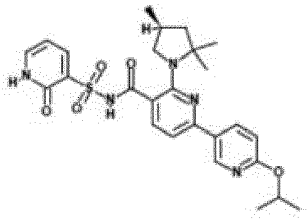
307	321	337
		
361	368	371
		
373	380	382
		
383	384	385
		

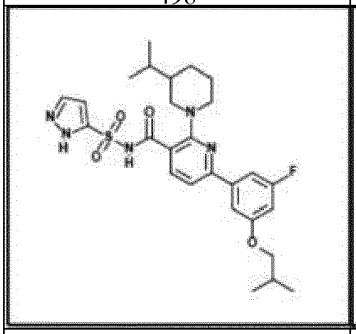
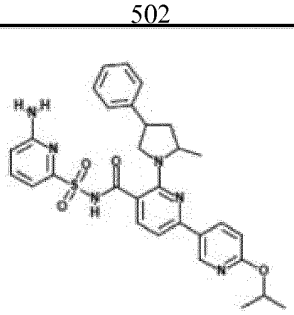
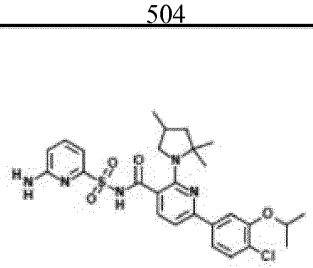
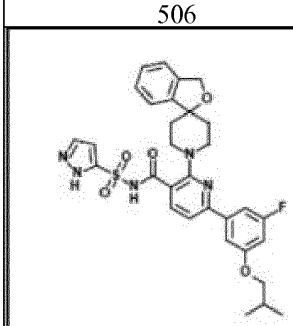
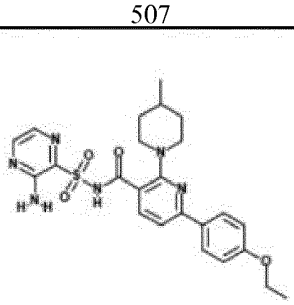
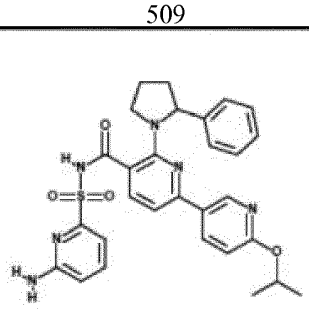
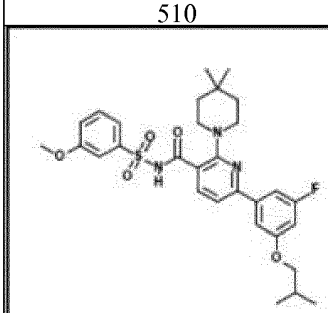
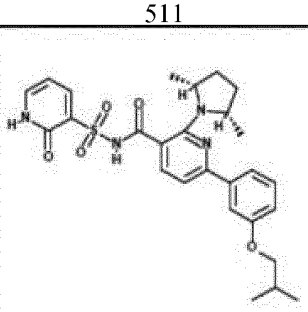
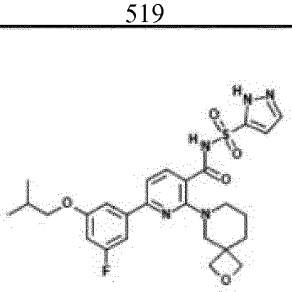
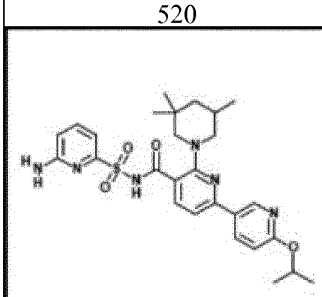
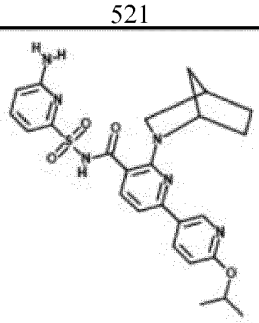
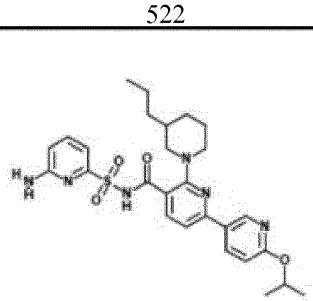
389	390	392
		
395	397	398
		
400	402	403
		
405	408	412
		

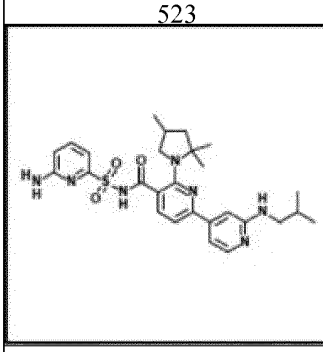
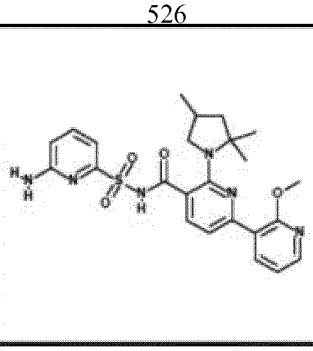
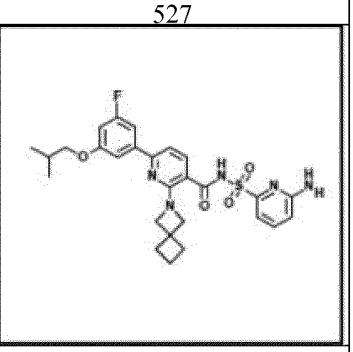
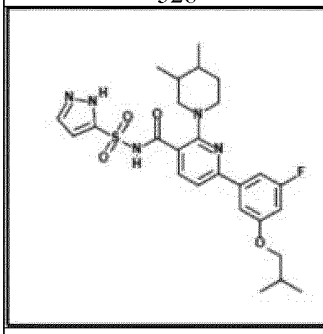
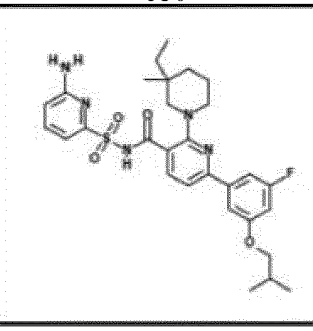
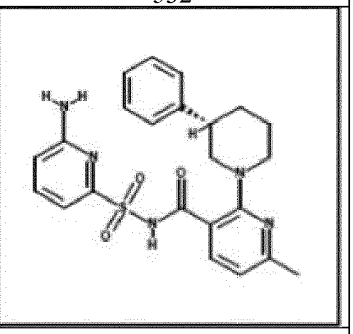
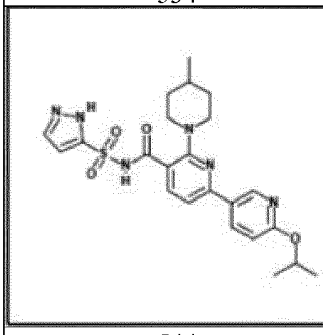
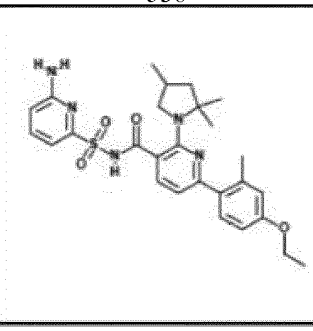
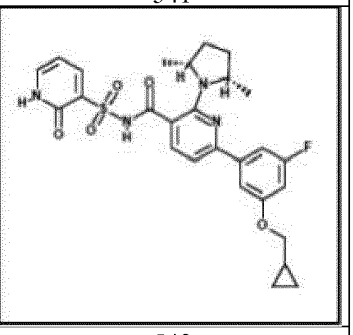
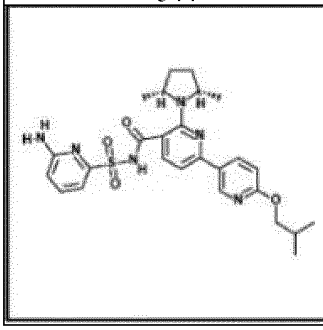
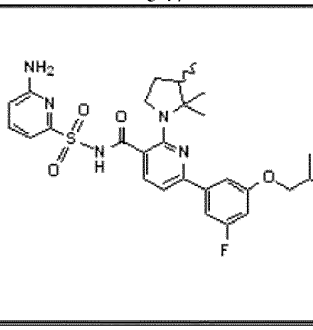
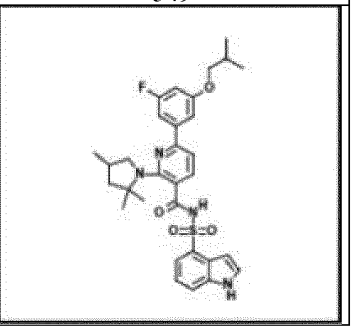
414	415	418
		
419	420	421
		
422	424	425
		
426	428	431
		

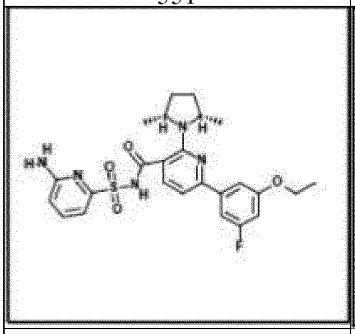
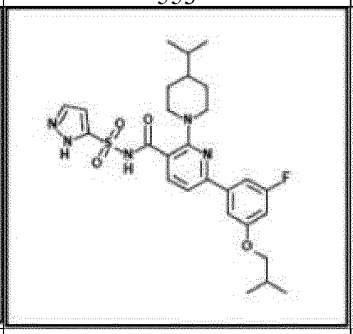
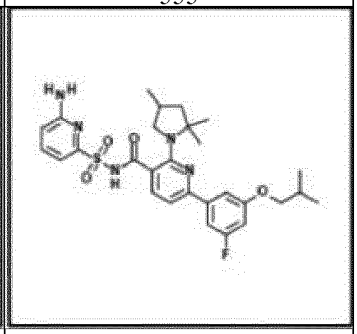
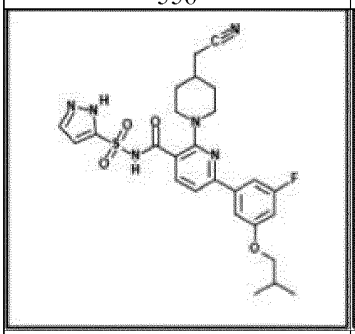
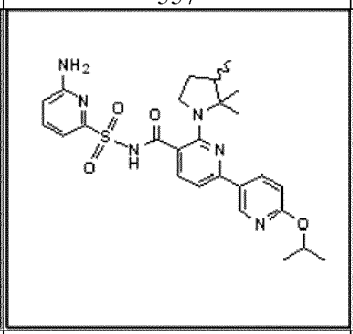
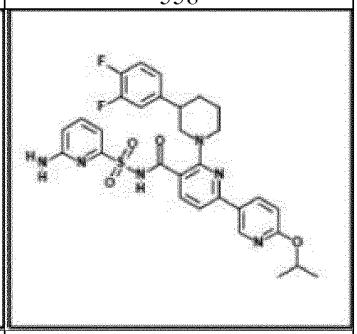
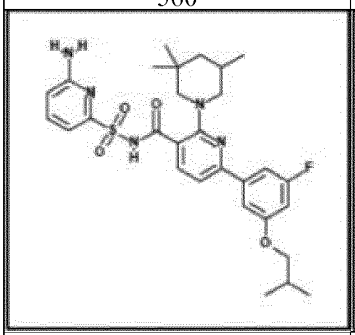
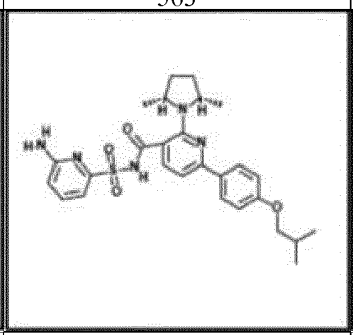
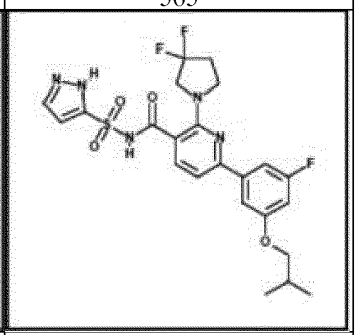
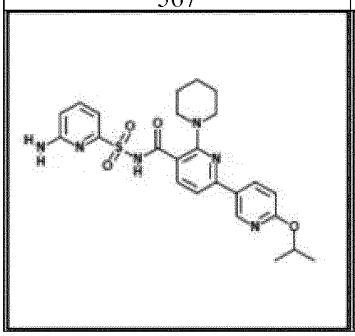
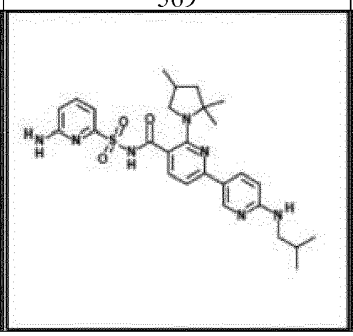
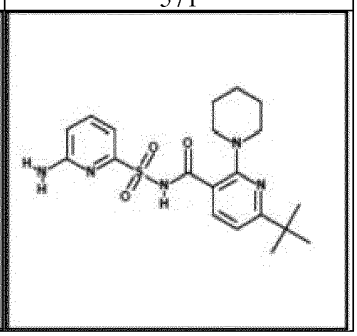
432	435	437
		
440	441	442
		
445	446	447
		
453	454	455
		

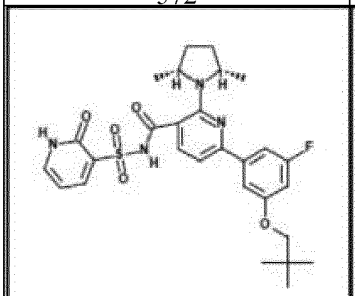
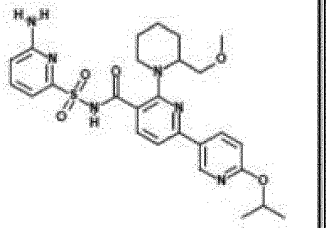
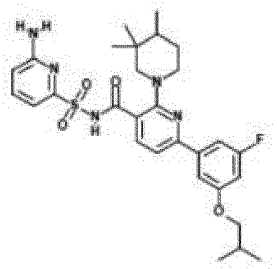
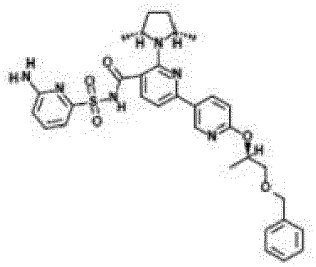
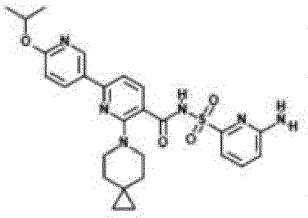
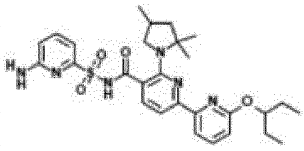
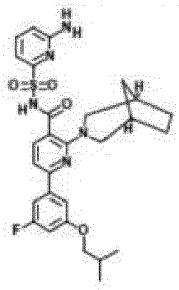
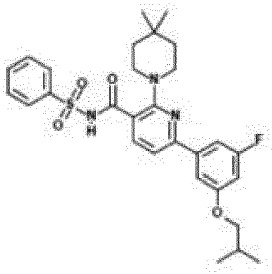
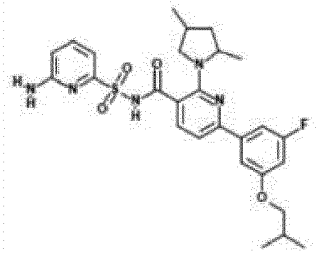
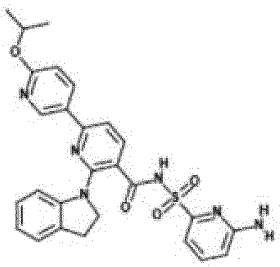
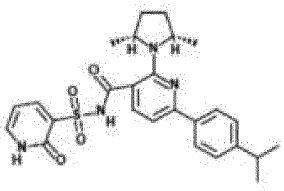
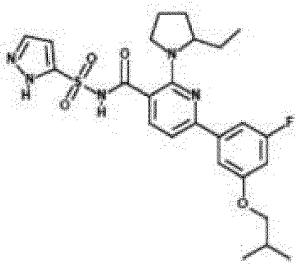
456	458	459
		
464	466	470
		
471	473	476
		
479	481	483
		

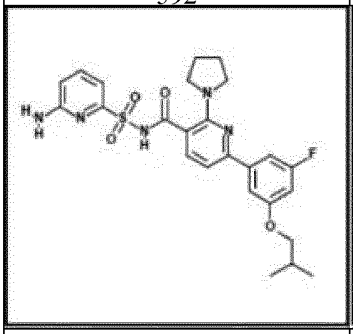
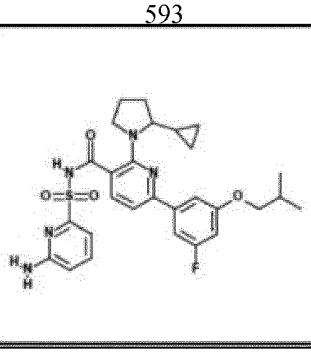
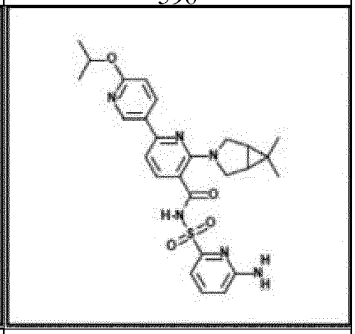
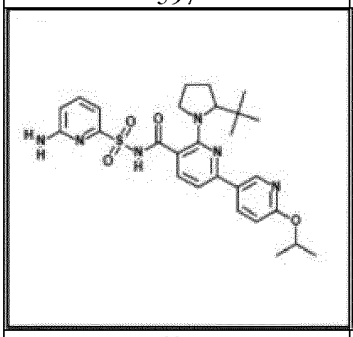
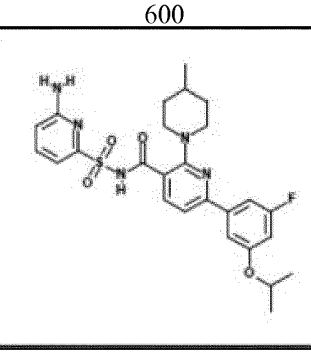
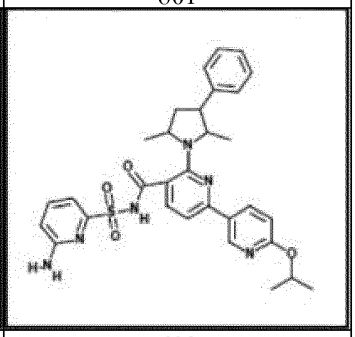
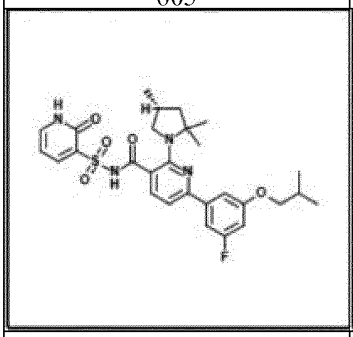
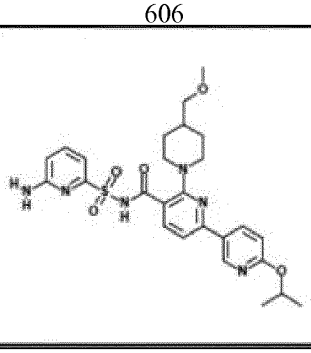
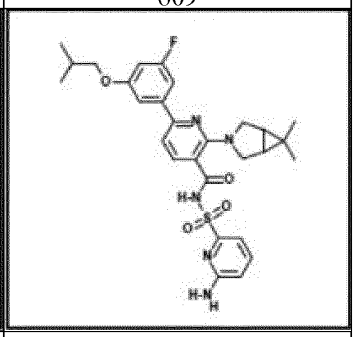
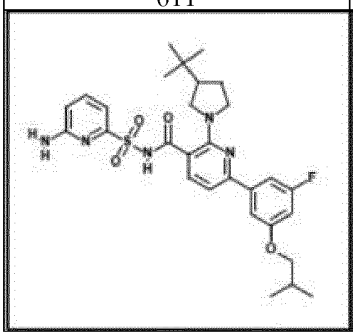
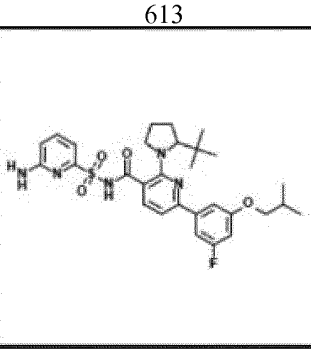
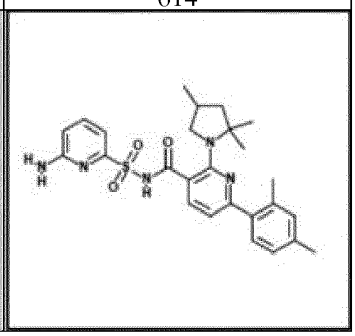
484	486	487
		
488	489	490
		
491	492	493
		
495	496	497
		

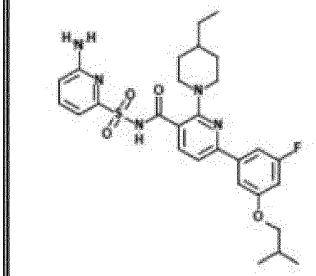
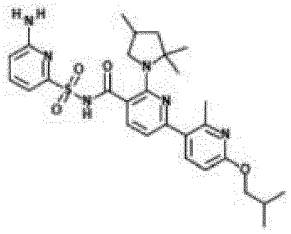
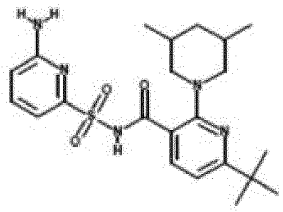
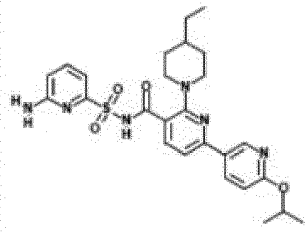
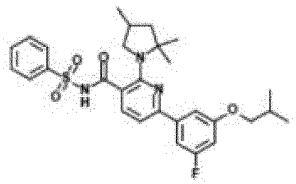
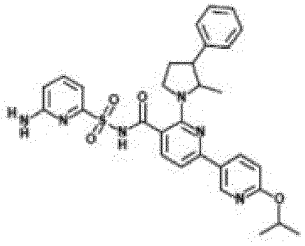
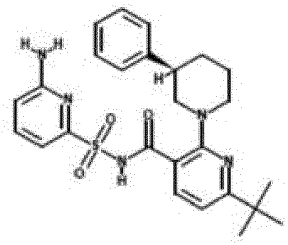
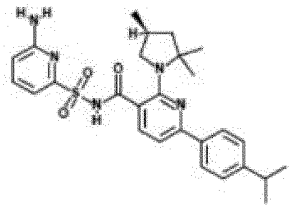
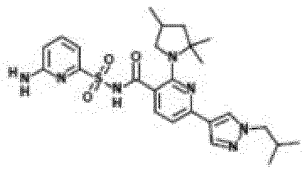
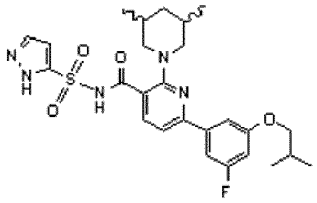
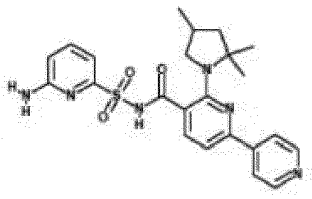
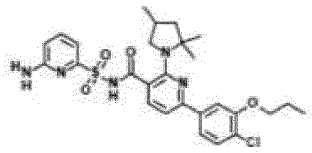
498	502	504
		
506	507	509
		
510	511	519
		
520	521	522
		

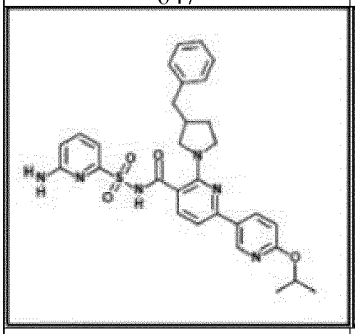
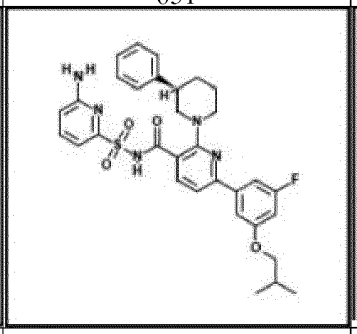
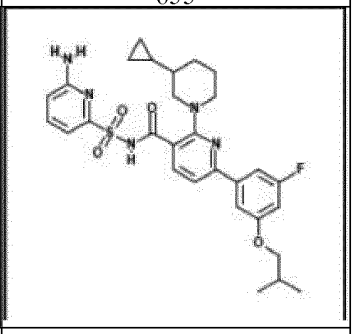
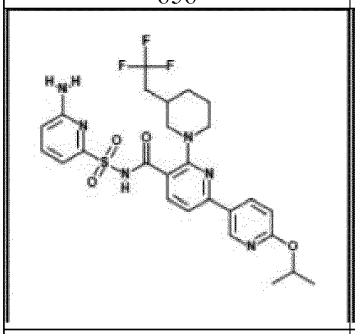
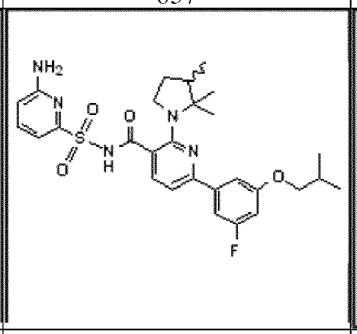
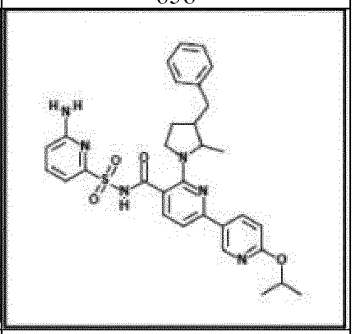
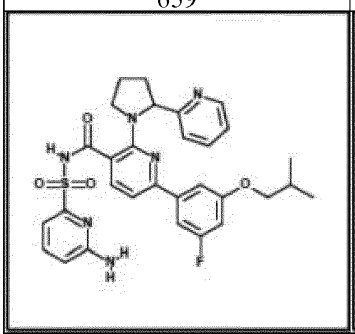
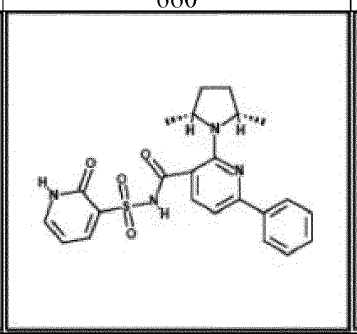
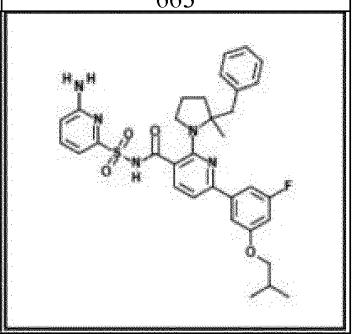
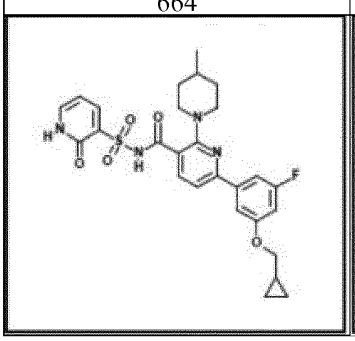
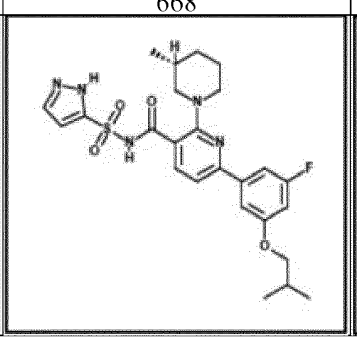
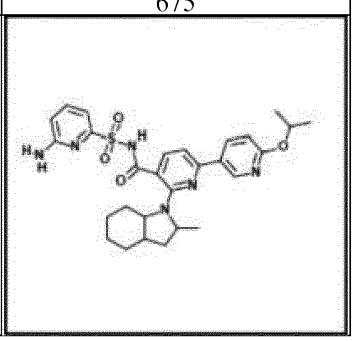
523	526	527
		
528	530	532
		
534	536	541
		
544	547	549
		

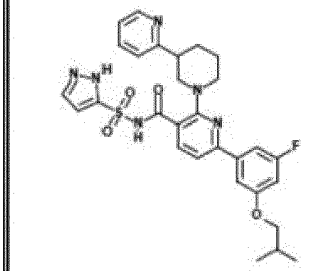
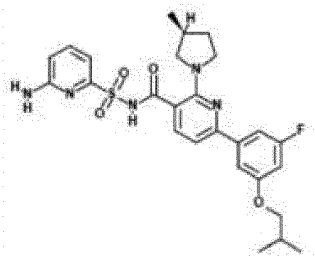
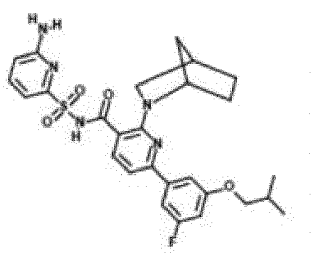
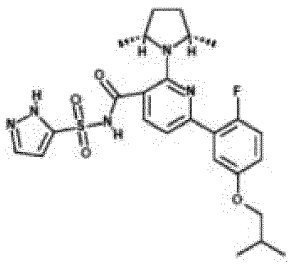
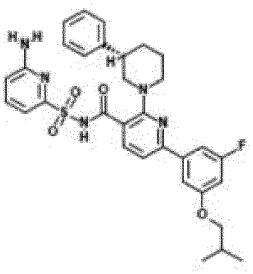
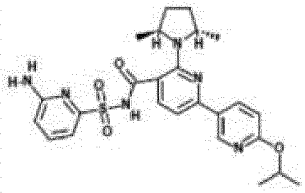
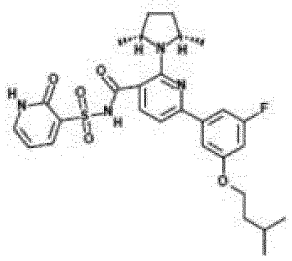
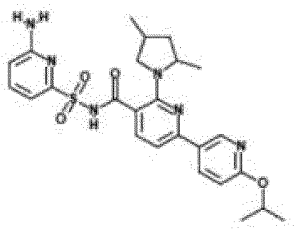
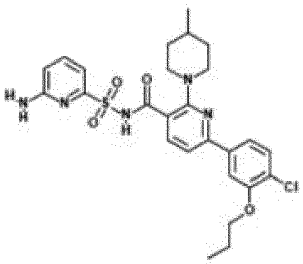
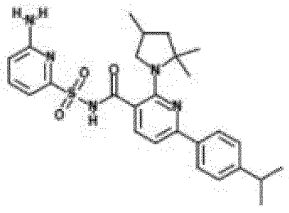
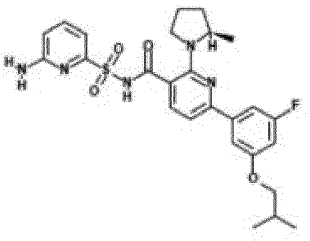
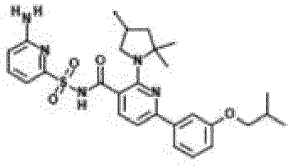
551	553	555
		
556	557	558
		
560	563	565
		
567	569	571
		

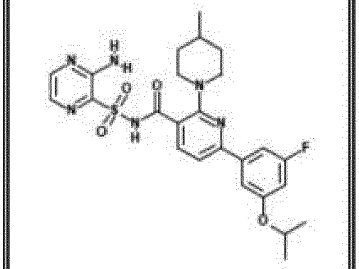
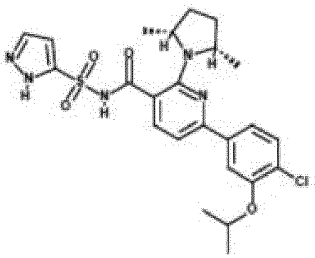
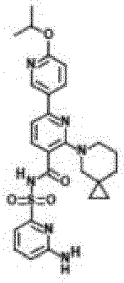
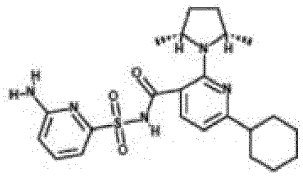
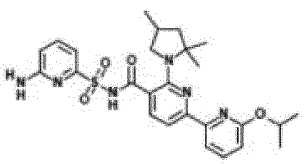
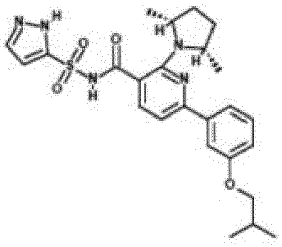
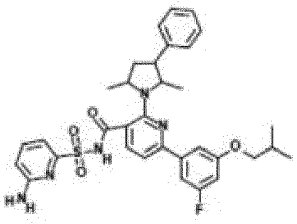
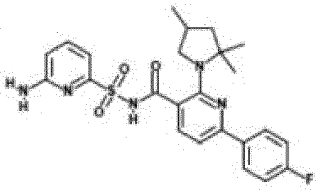
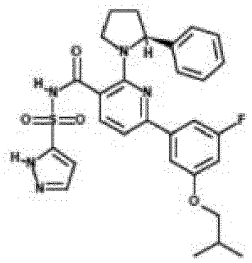
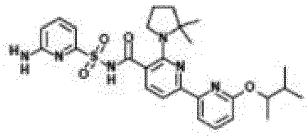
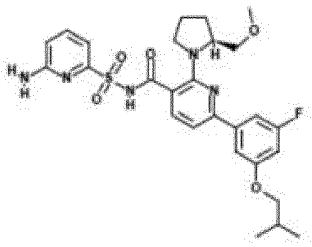
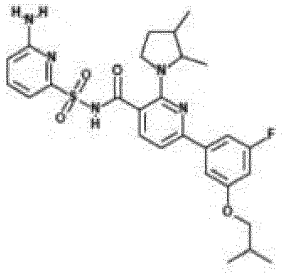
572	574	575
		
576	578	580
		
581	583	587
		
588	589	591
		

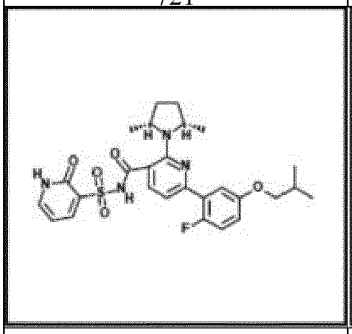
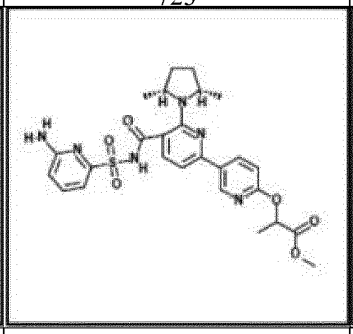
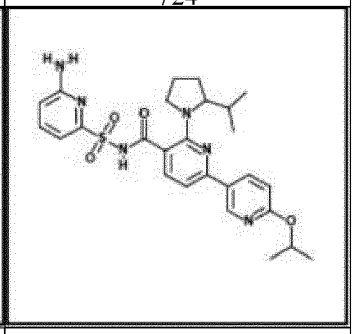
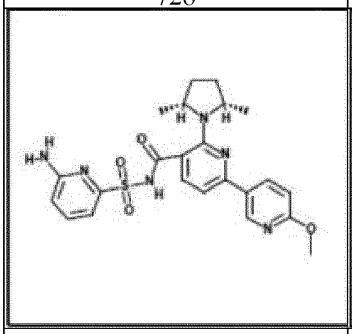
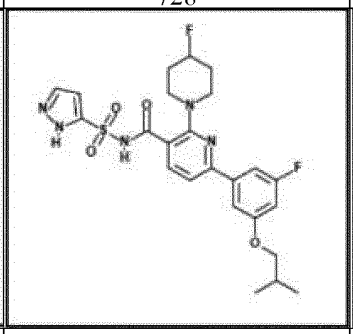
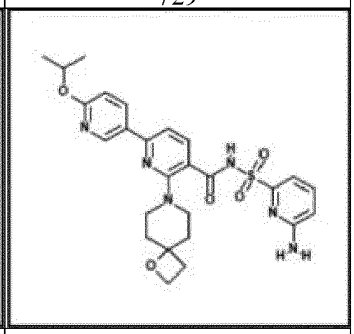
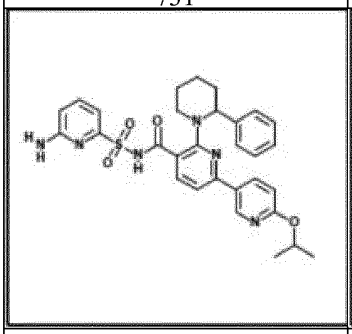
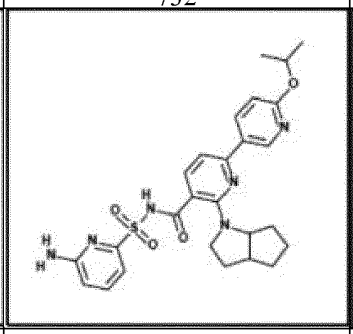
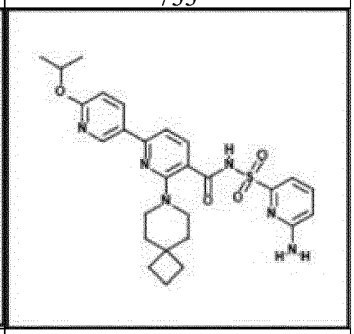
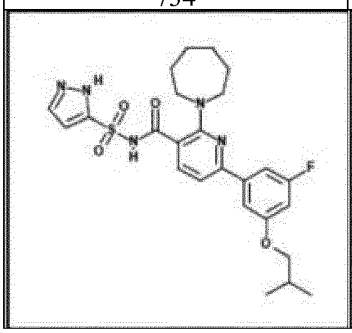
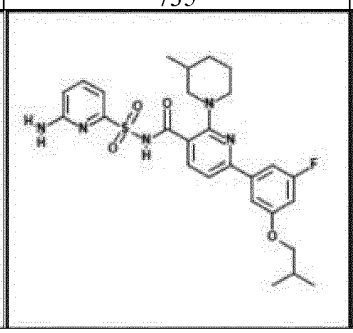
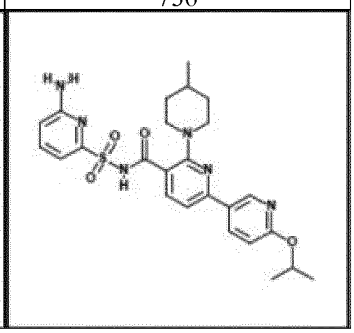
592	593	596
		
597	600	601
		
605	606	609
		
611	613	614
		

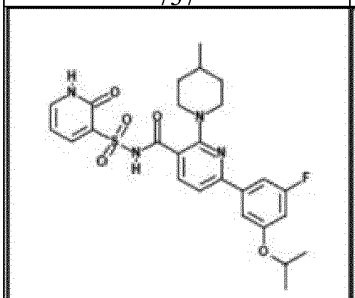
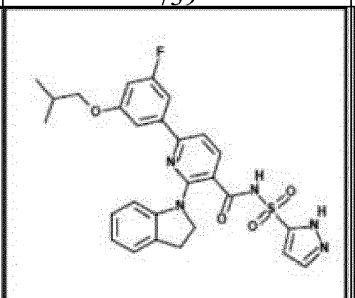
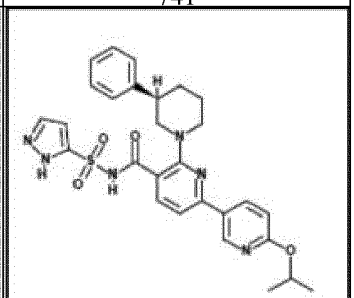
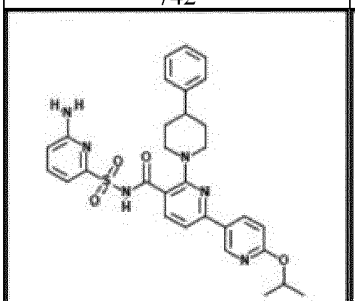
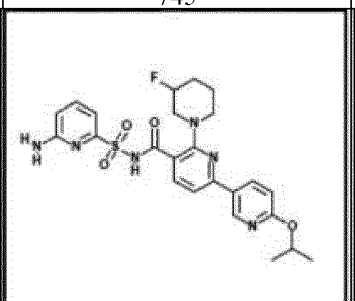
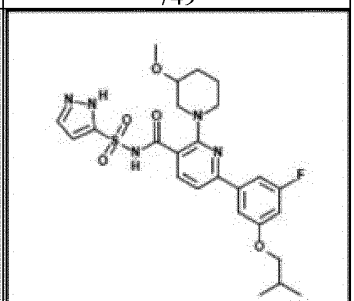
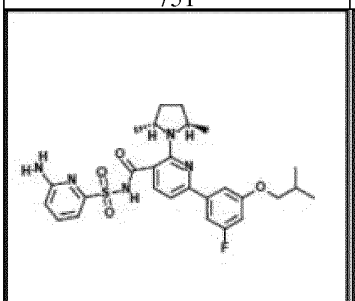
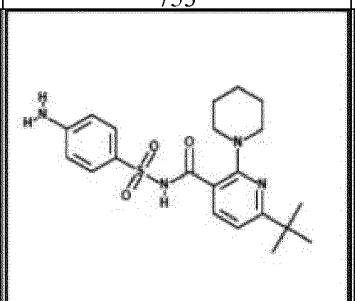
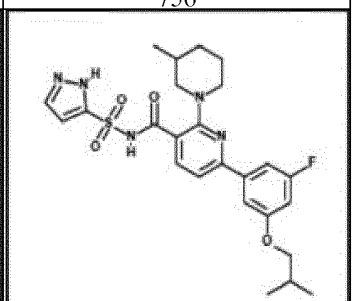
615	616	617
		
619	620	625
		
626	630	631
		
642	643	644
		

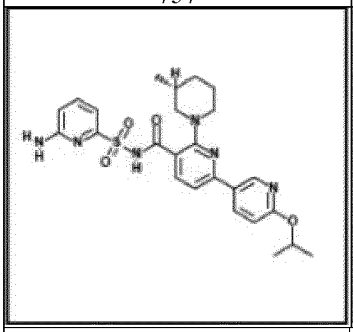
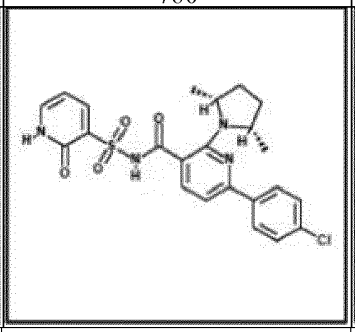
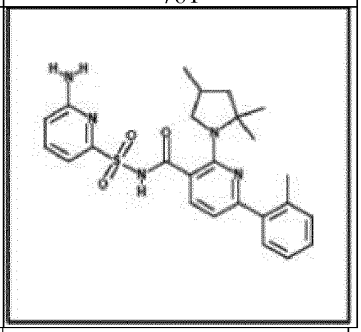
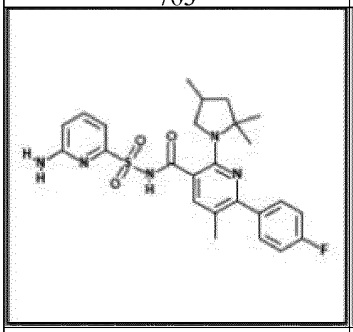
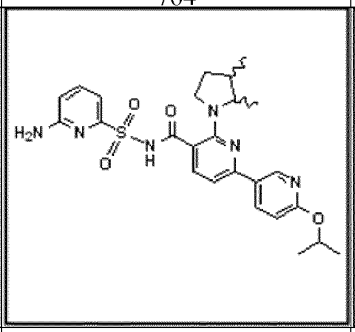
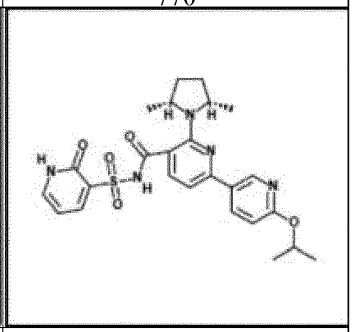
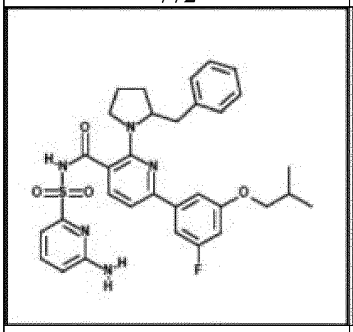
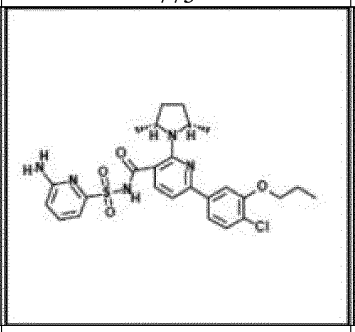
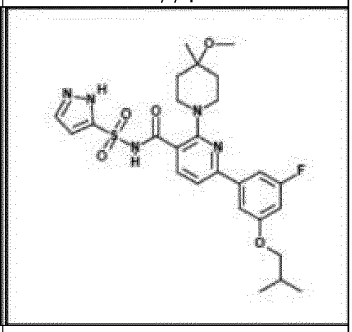
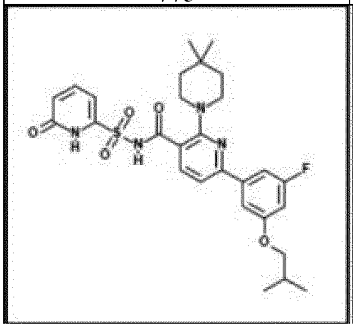
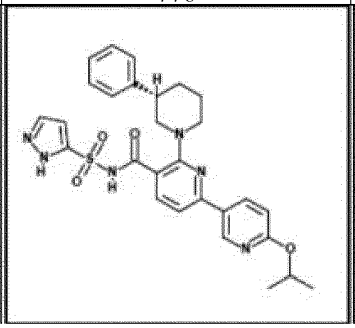
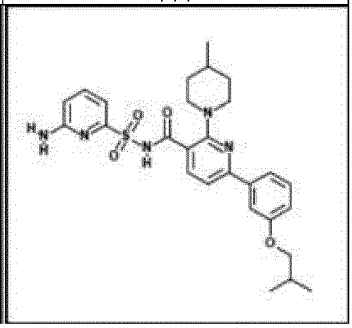
647	651	655
		
656	657	658
		
659	660	663
		
664	668	675
		

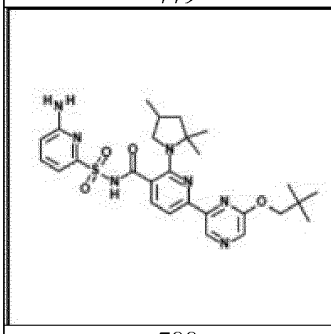
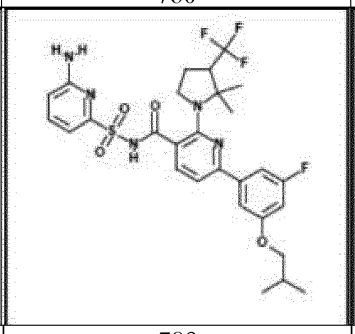
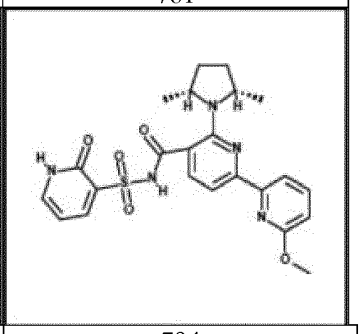
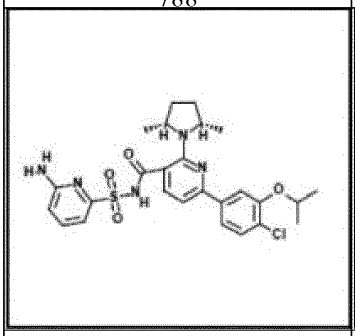
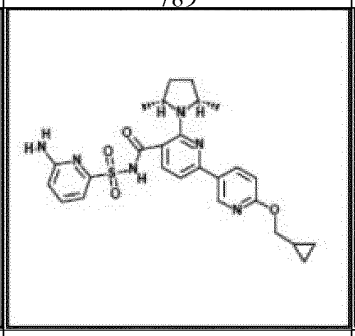
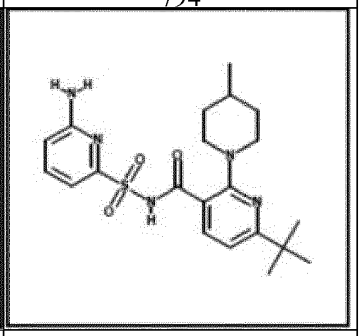
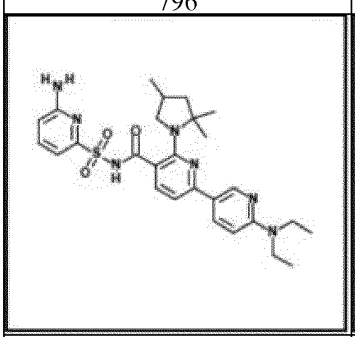
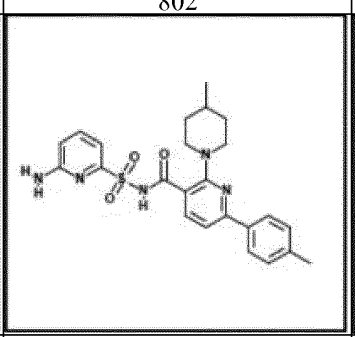
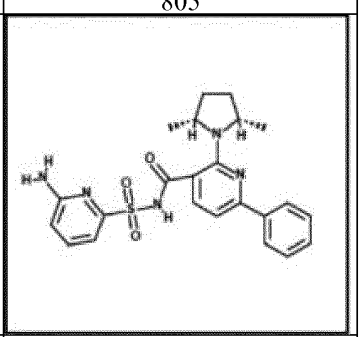
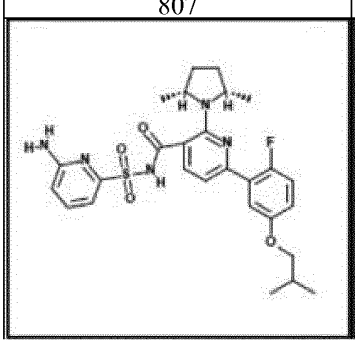
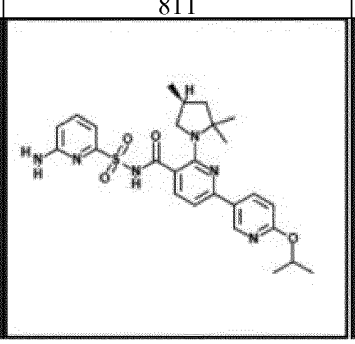
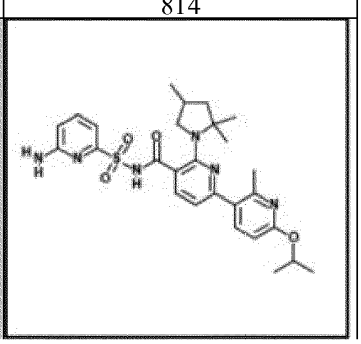
677	678	680
		
681	684	687
		
688	689	692
		
693	694	695
		

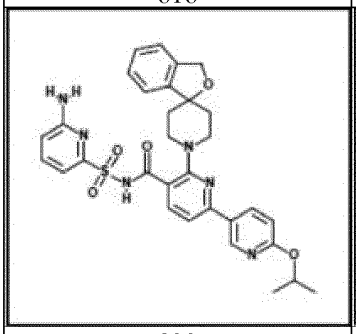
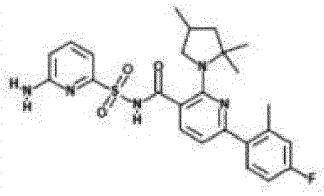
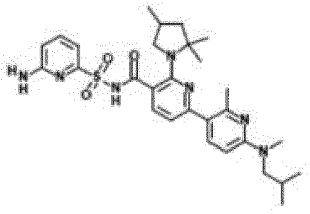
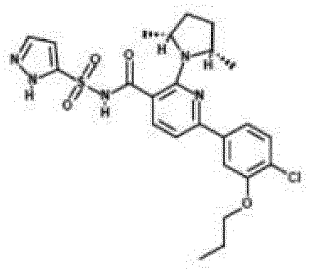
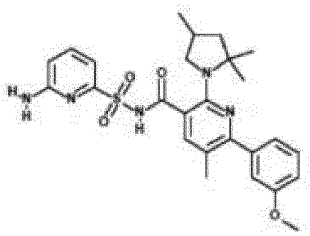
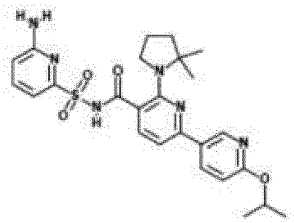
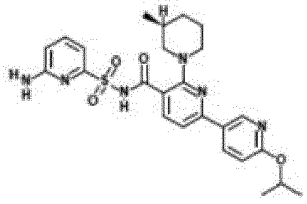
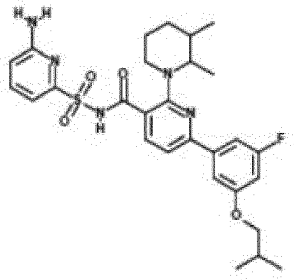
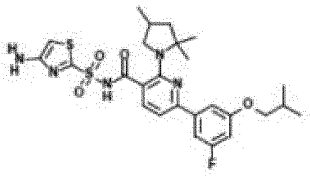
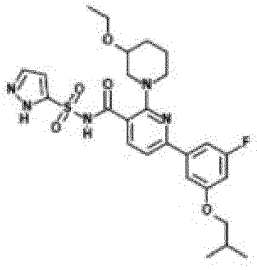
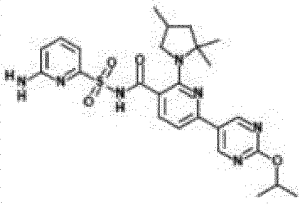
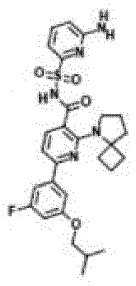
699	701	703
		
704	708	710
		
711	712	716
		
717	719	720
		

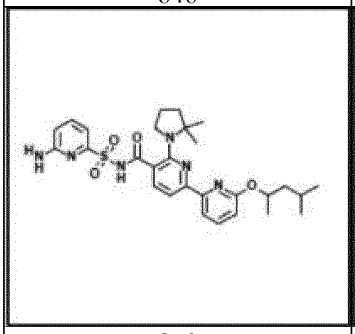
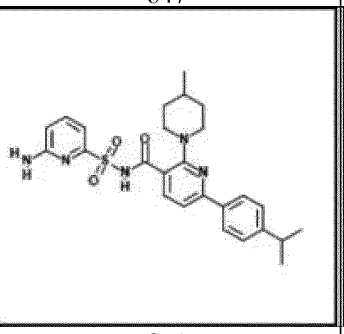
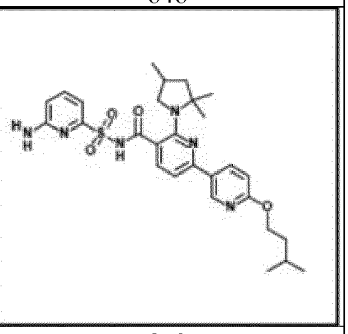
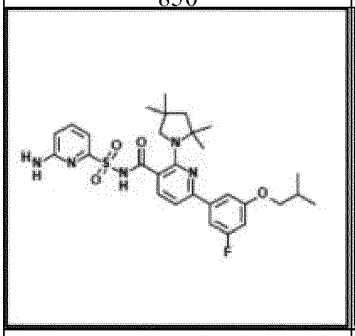
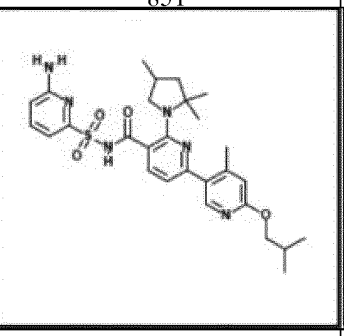
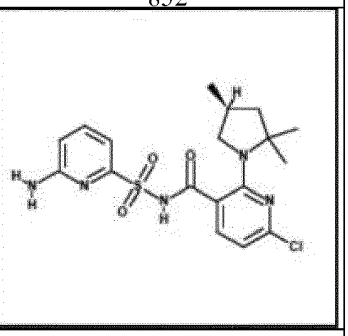
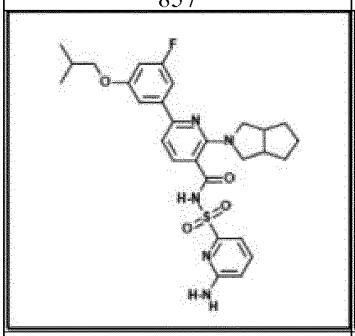
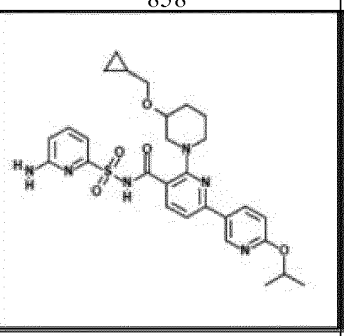
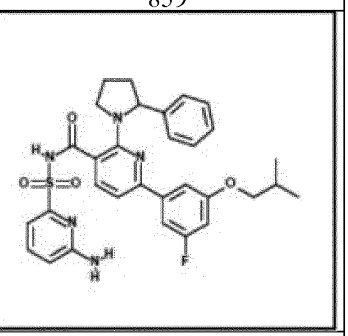
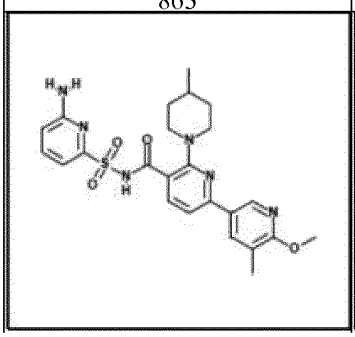
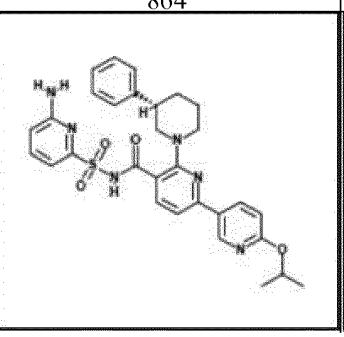
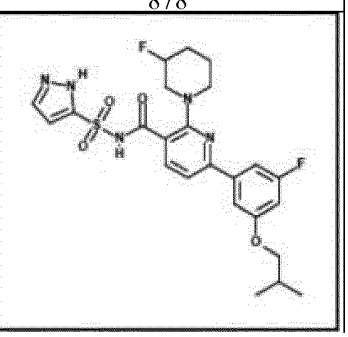
721	723	724
		
726	728	729
		
731	732	733
		
734	735	736
		

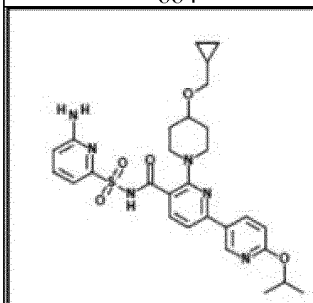
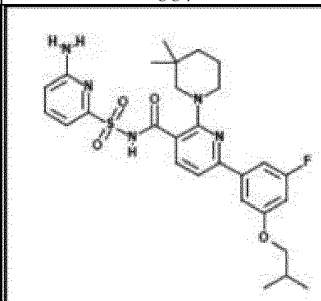
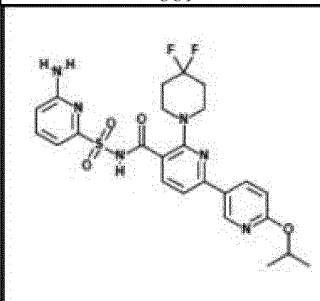
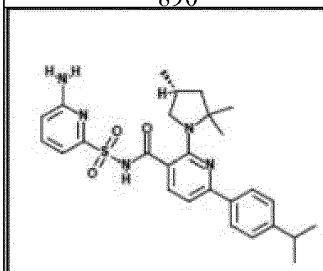
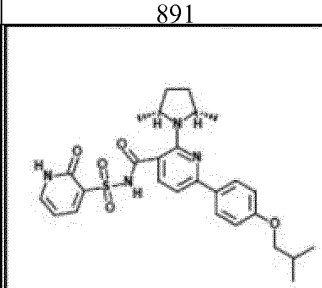
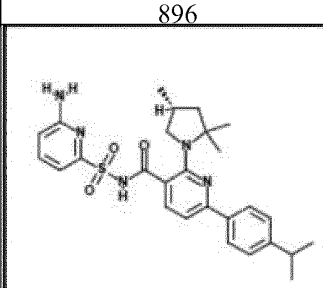
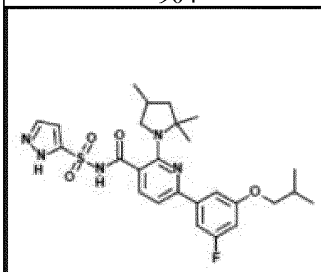
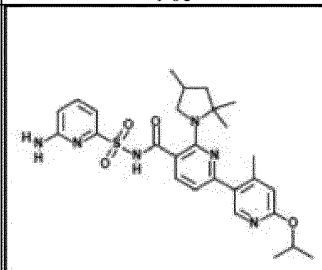
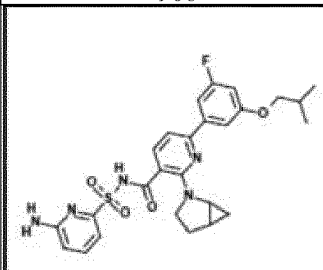
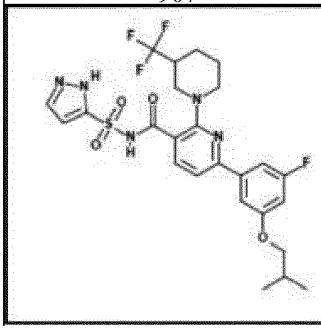
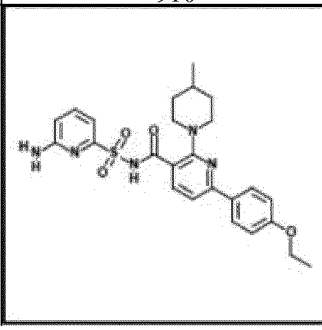
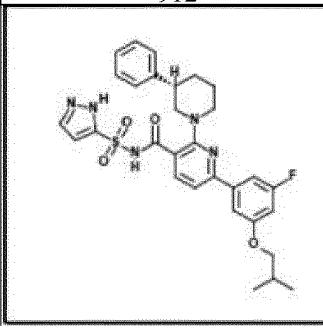
737	739	741
		
742	745	749
		
751	753	756
		

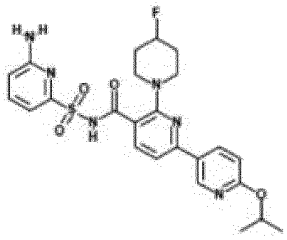
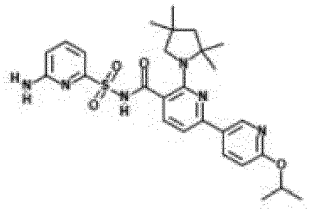
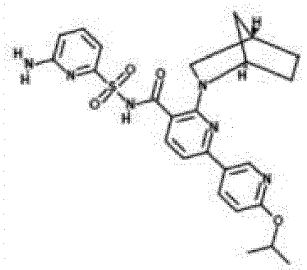
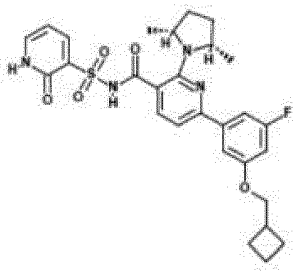
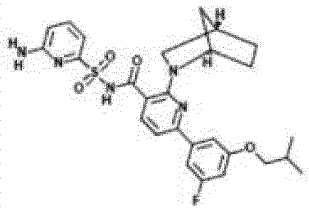
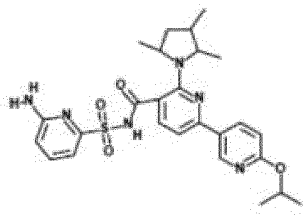
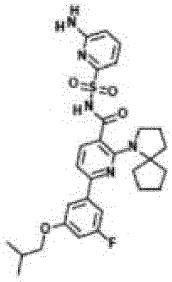
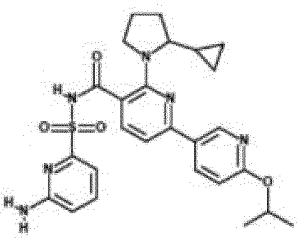
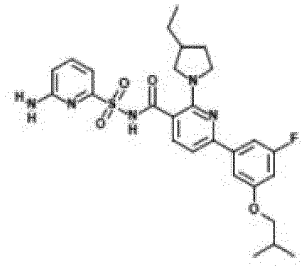
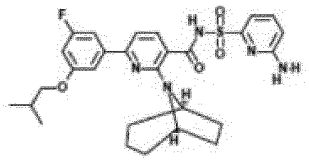
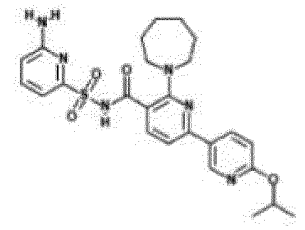
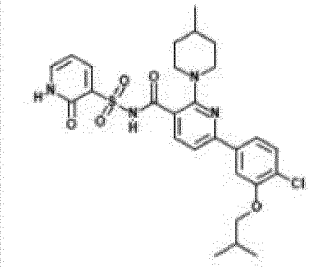
757	760	761
		
763	764	770
		
772	773	774
		
775	776	777
		

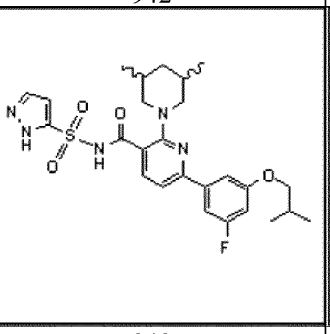
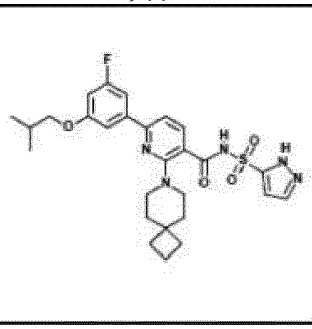
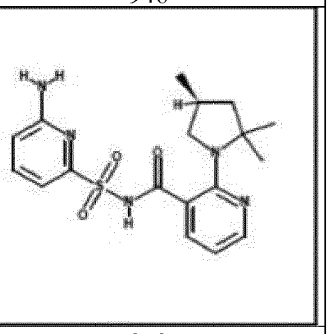
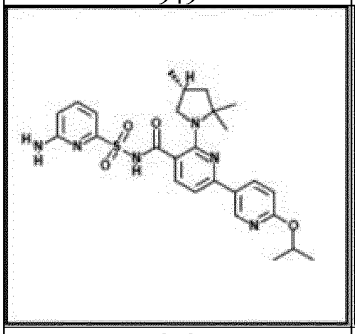
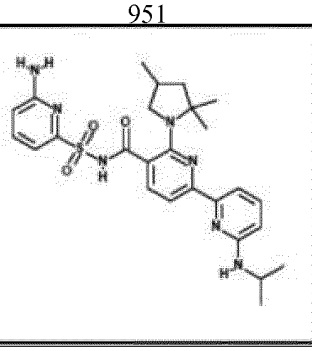
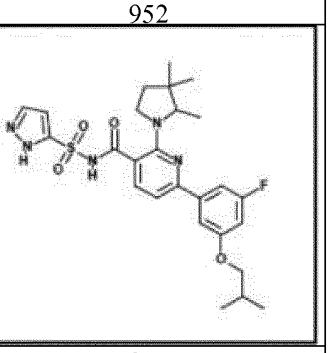
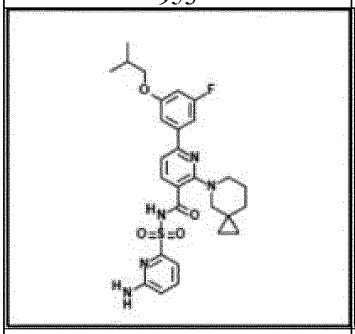
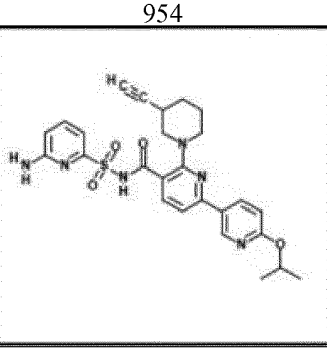
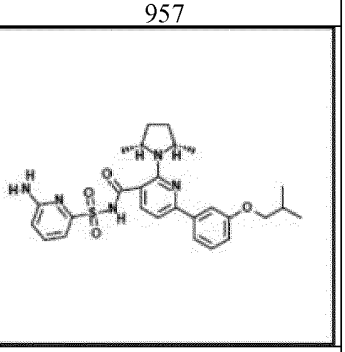
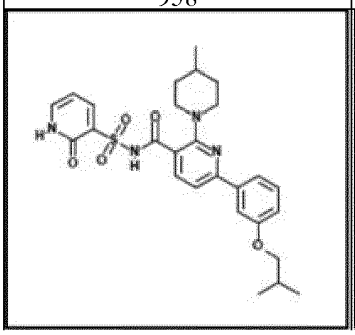
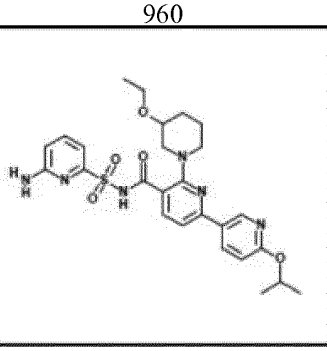
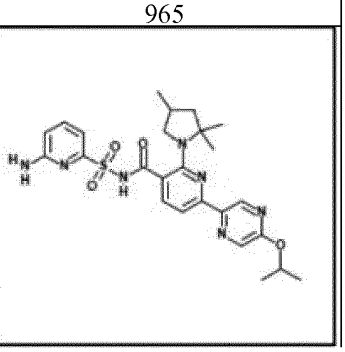
779	780	781
		
788	789	794
		
796	802	805
		
807	811	814
		

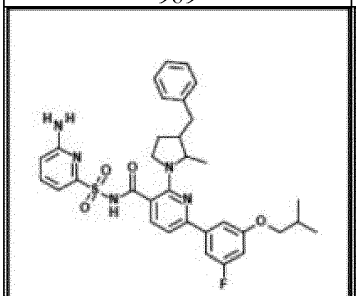
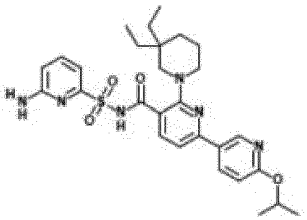
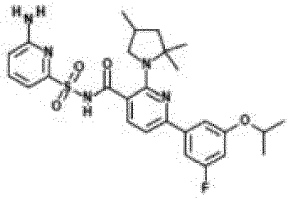
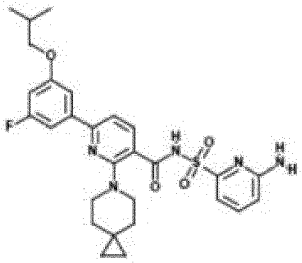
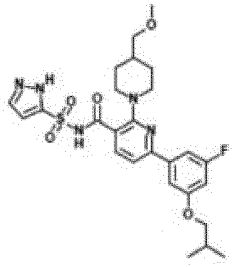
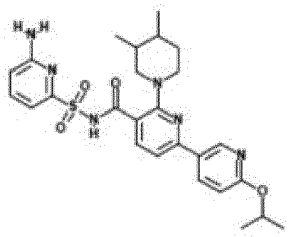
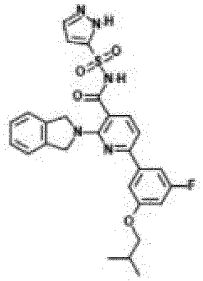
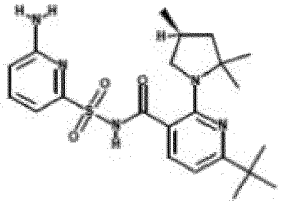
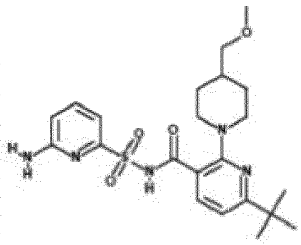
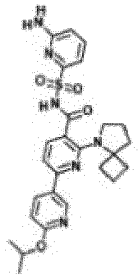
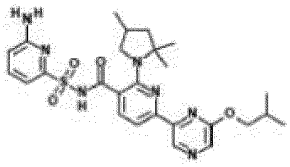
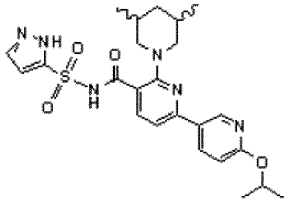
818	822	827
		
832	833	834
		
836	837	842
		
843	844	845
		

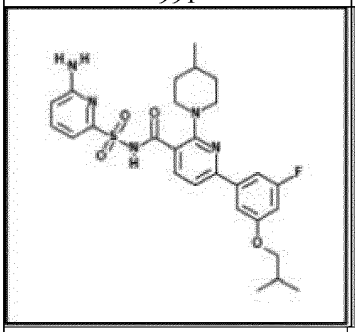
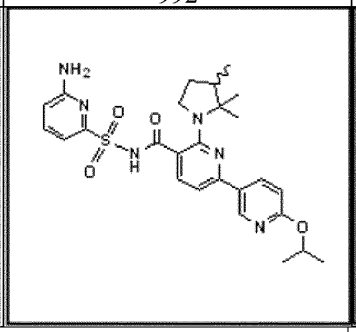
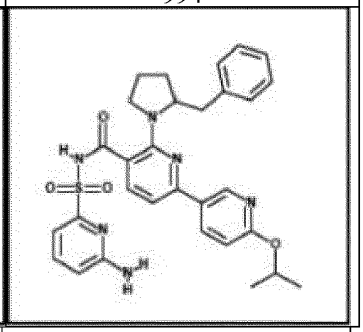
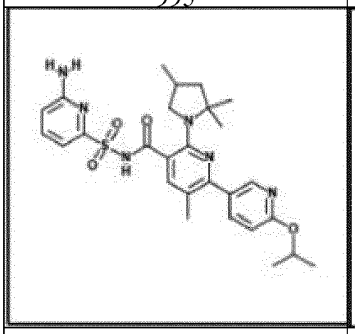
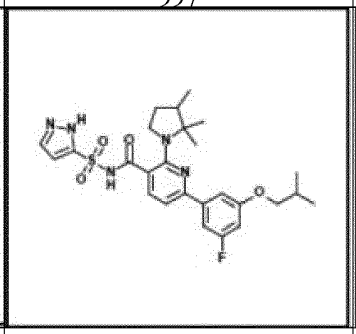
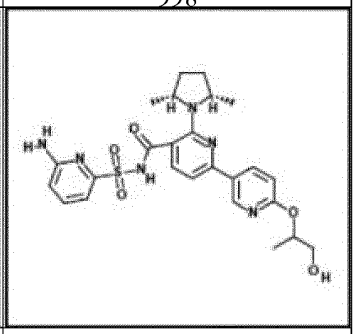
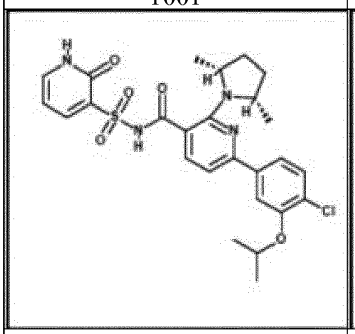
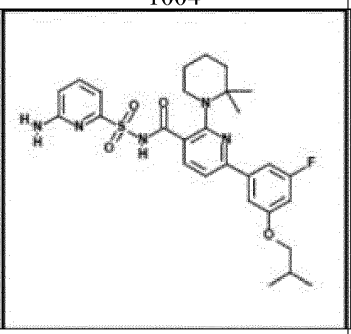
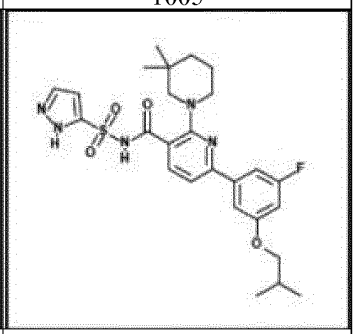
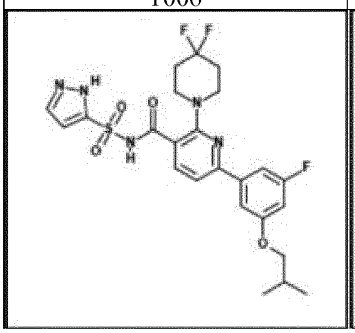
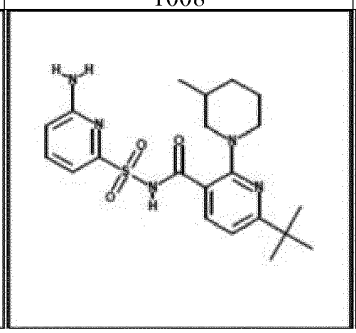
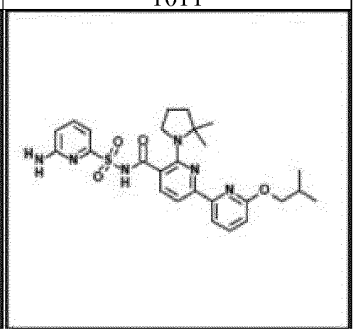
846	847	848
		
850	851	852
		
857	858	859
		
863	864	878
		

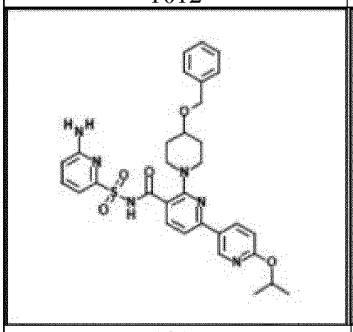
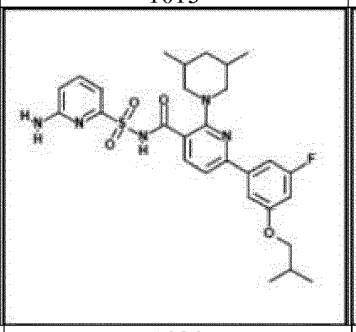
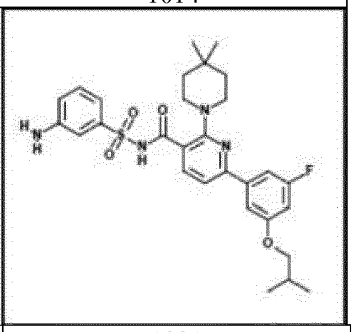
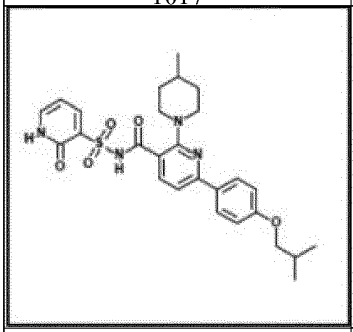
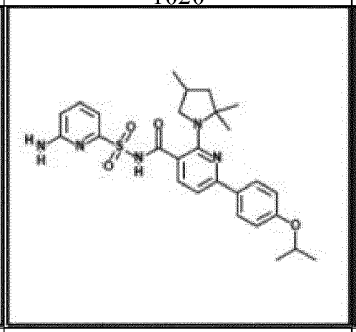
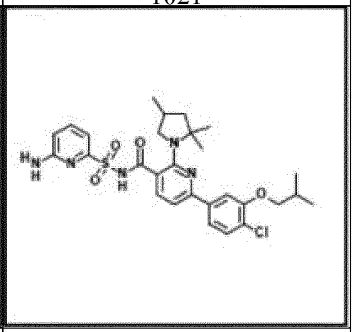
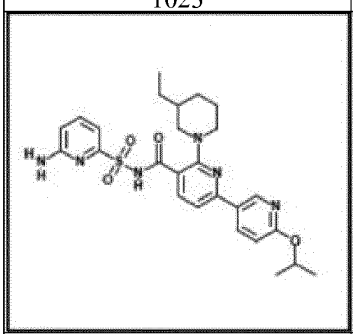
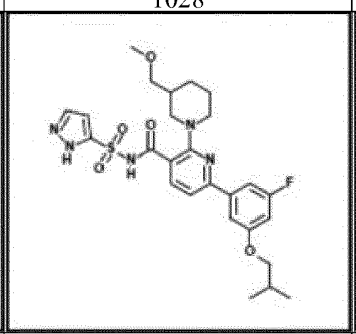
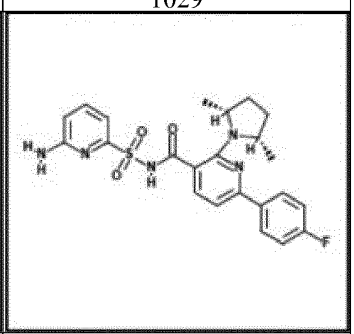
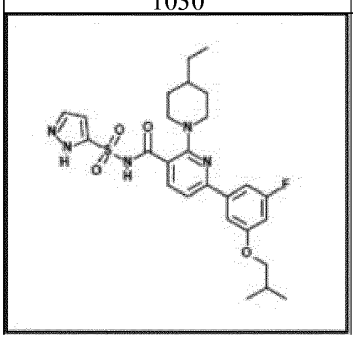
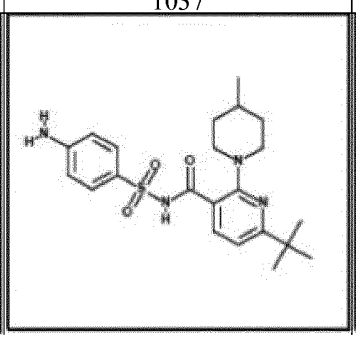
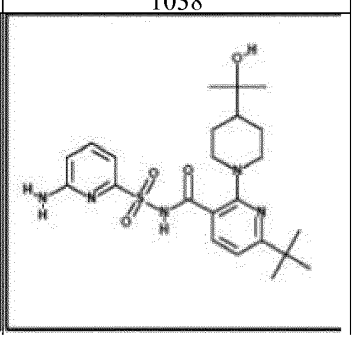
884	887	889
		
890	891	896
		
904	905	906
		
907	910	912
		

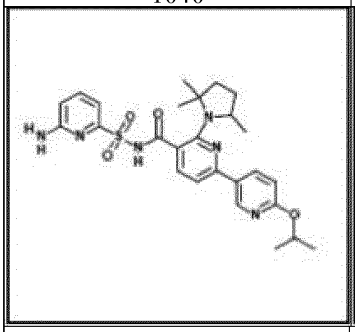
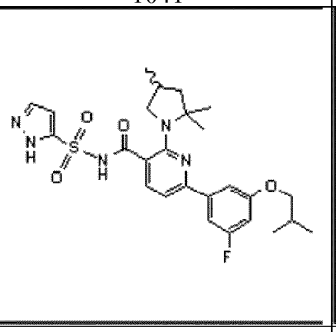
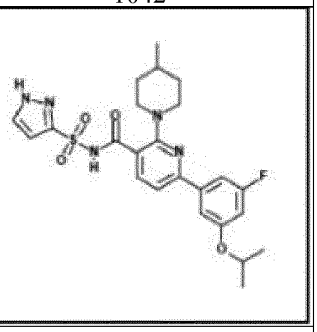
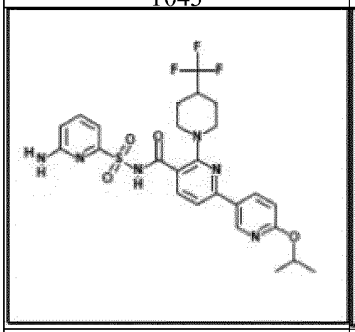
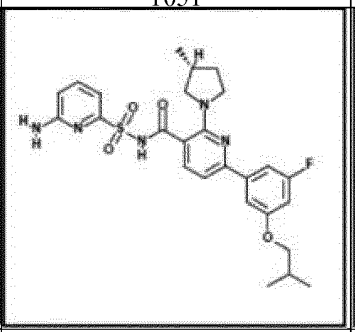
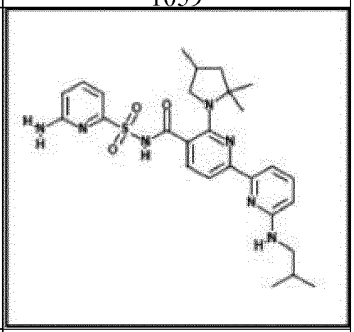
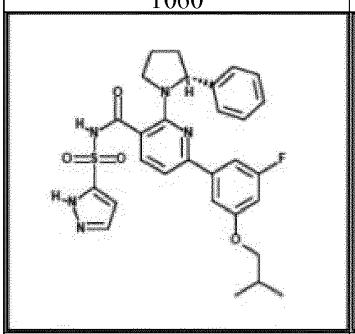
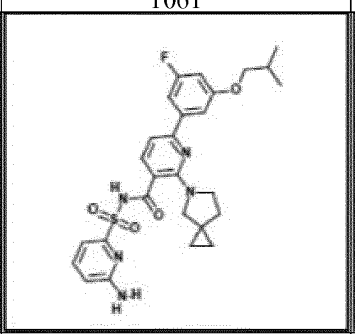
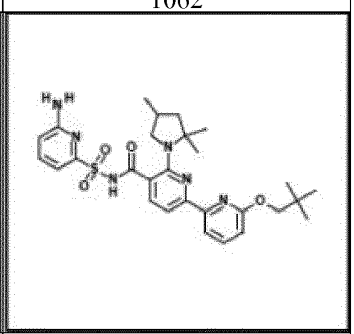
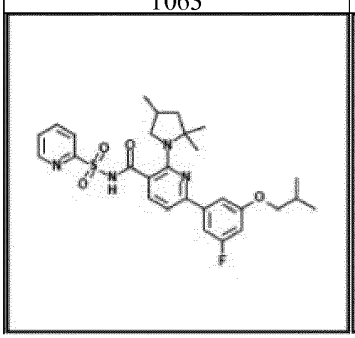
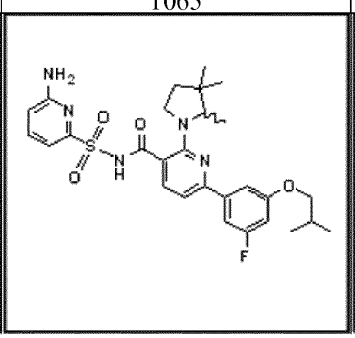
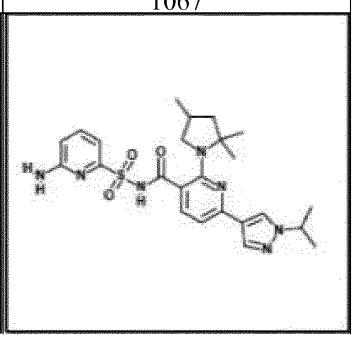
913	915	921
		
922	924	925
		
926	928	931
		
934	940	941
		

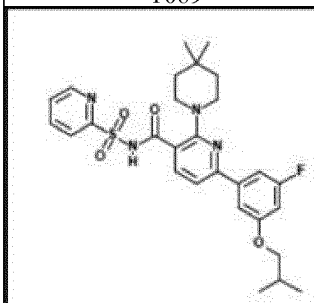
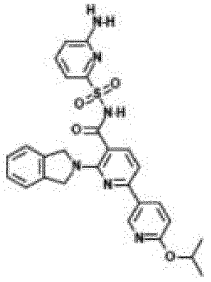
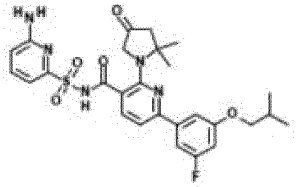
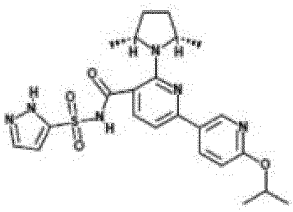
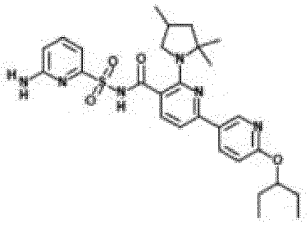
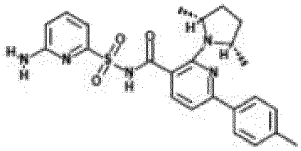
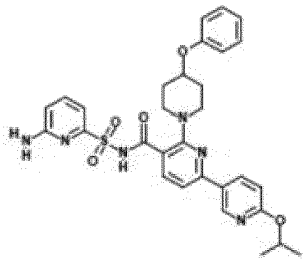
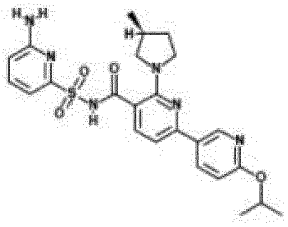
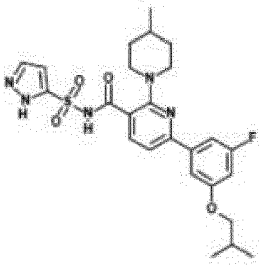
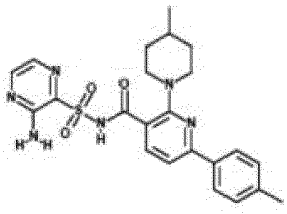
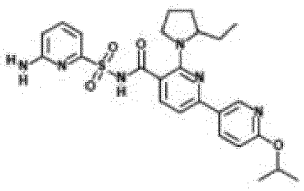
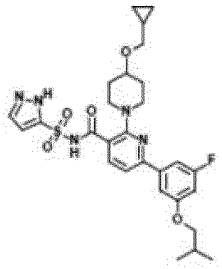
942	944	946
		
949	951	952
		
953	954	957
		
958	960	965
		

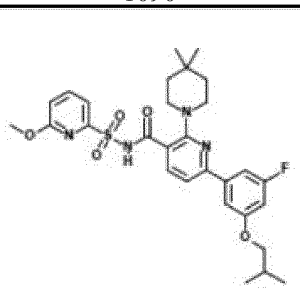
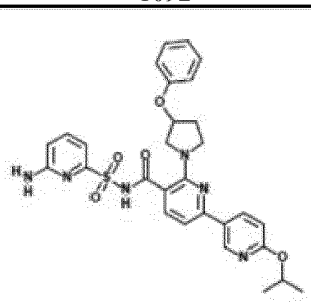
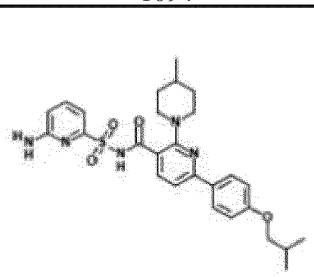
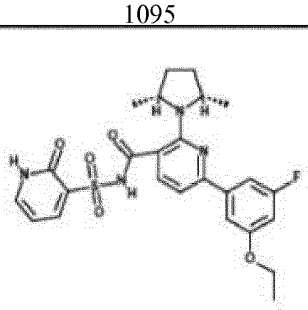
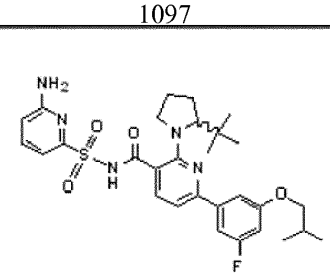
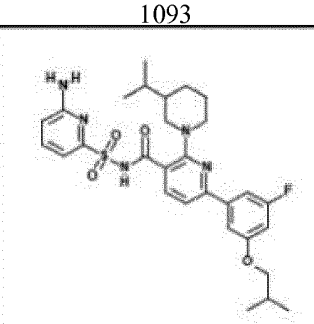
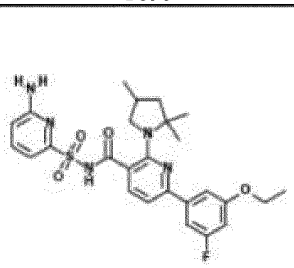
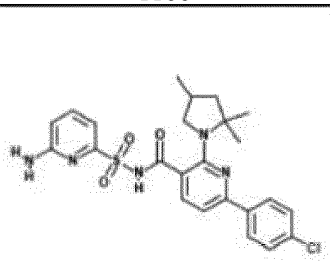
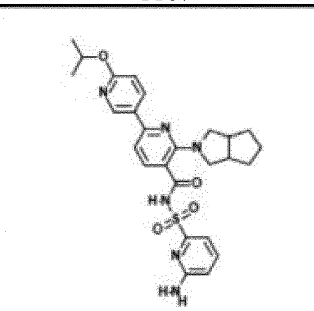
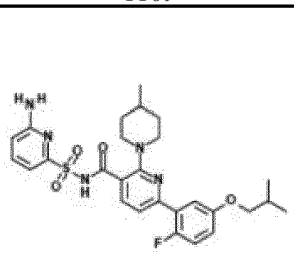
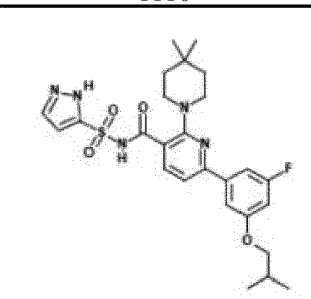
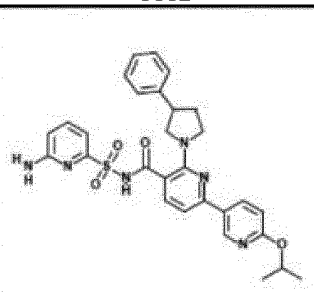
969	971	972
		
973	975	979
		
981	985	986
		
987	988	990
		

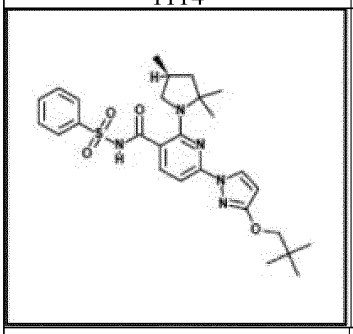
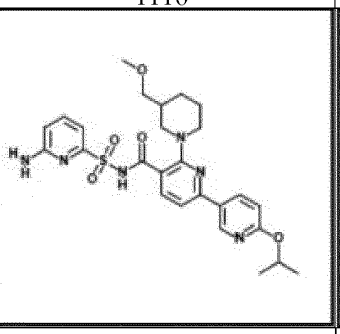
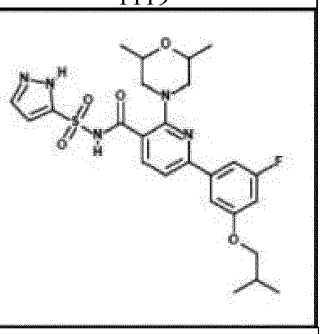
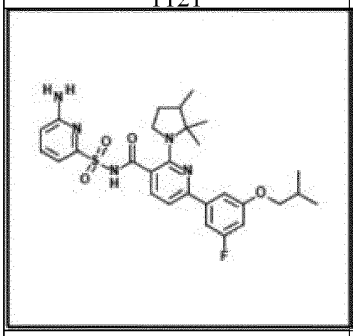
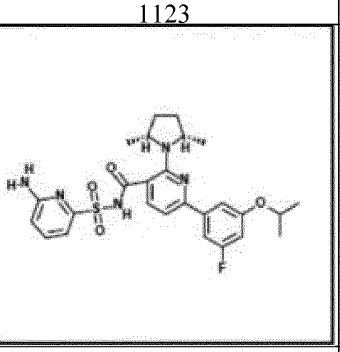
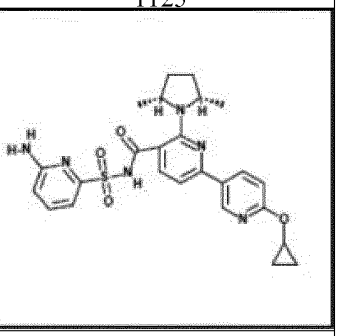
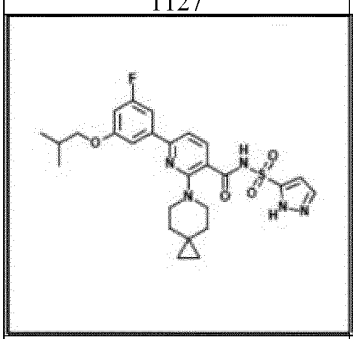
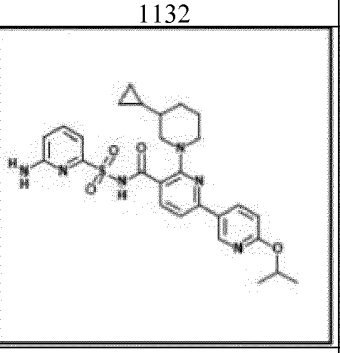
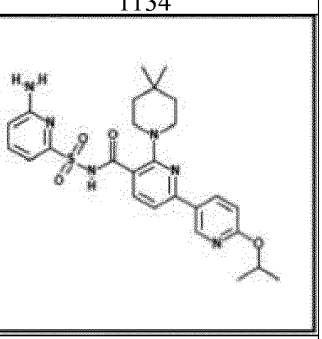
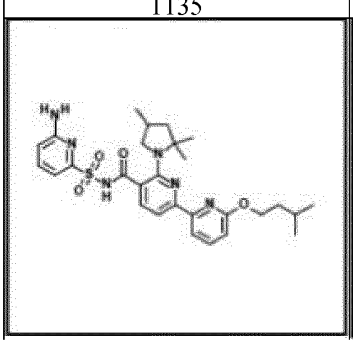
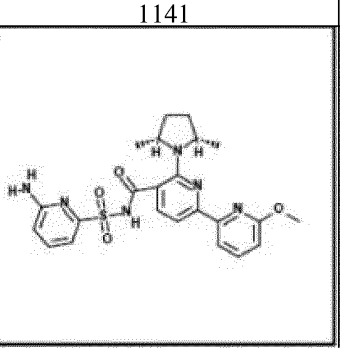
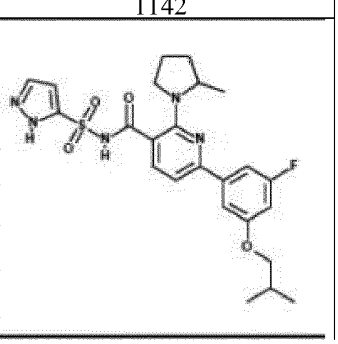
991	992	994
		
995	997	998
		
1001	1004	1005
		
1006	1008	1011
		

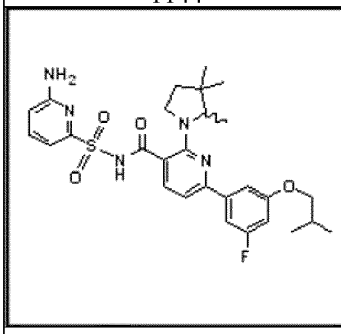
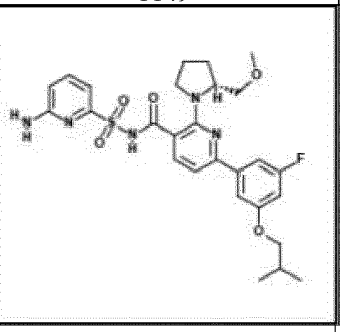
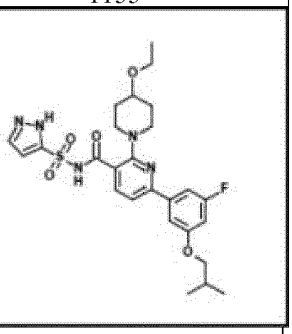
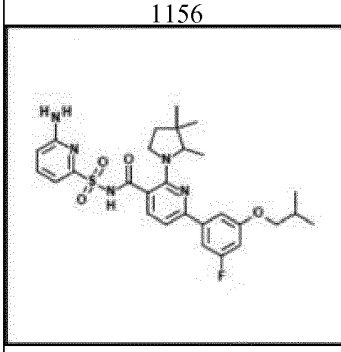
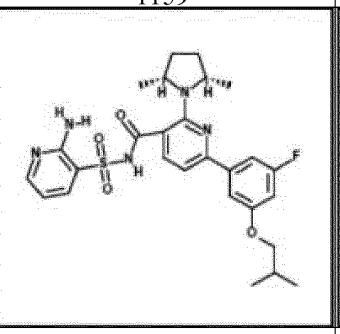
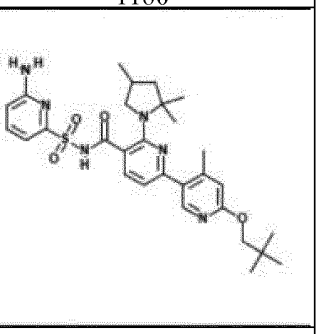
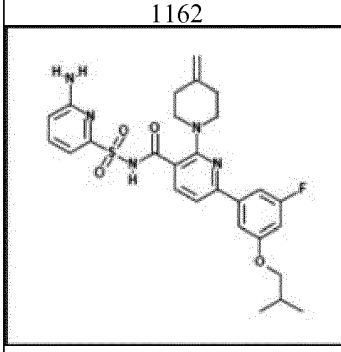
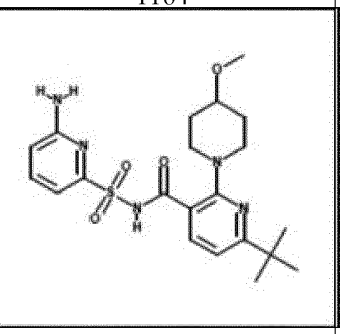
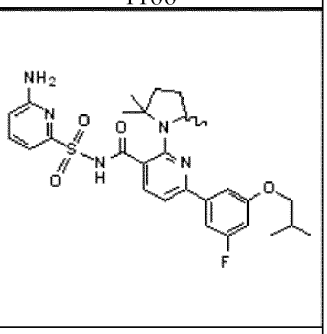
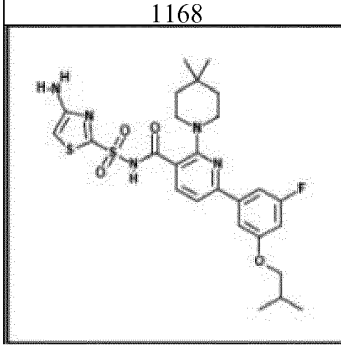
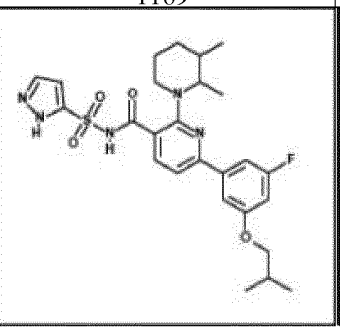
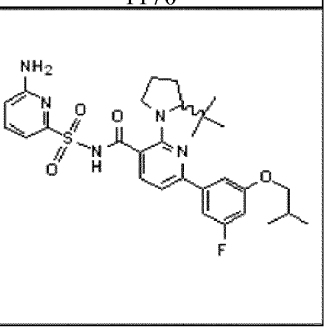
1012	1013	1014
		
1017	1020	1021
		
1023	1028	1029
		
1030	1037	1038
		

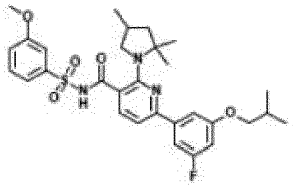
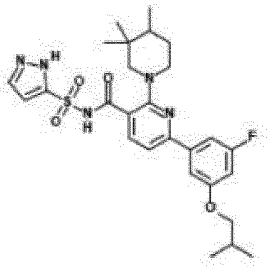
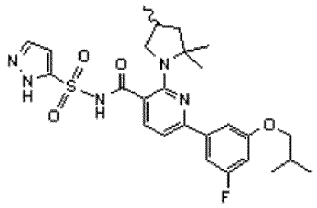
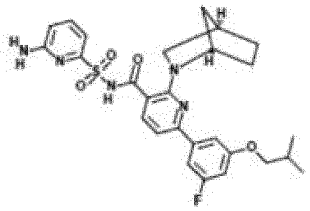
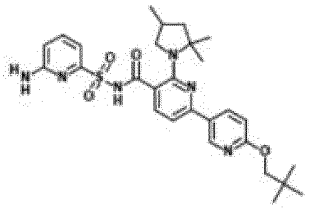
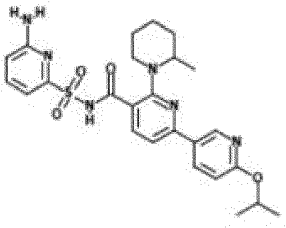
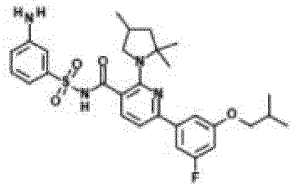
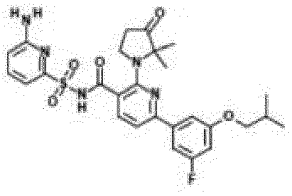
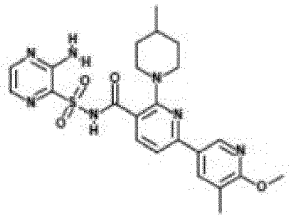
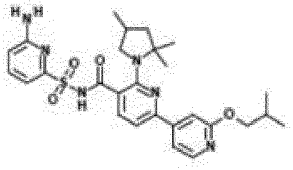
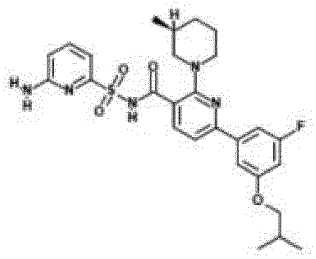
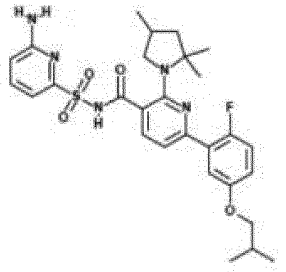
1040	1041	1042
		
1043	1051	1059
		
1060	1061	1062
		
1063	1065	1067
		

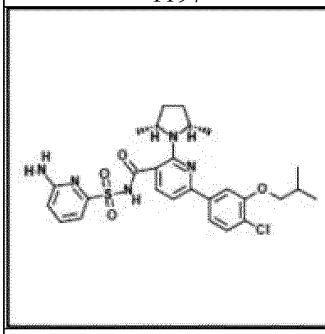
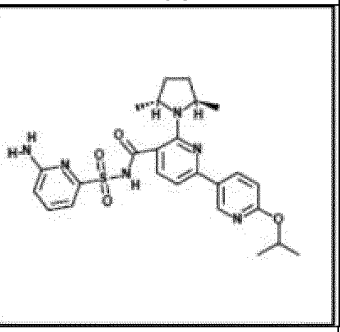
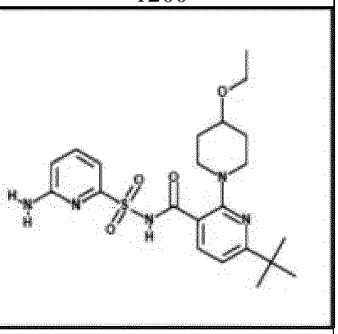
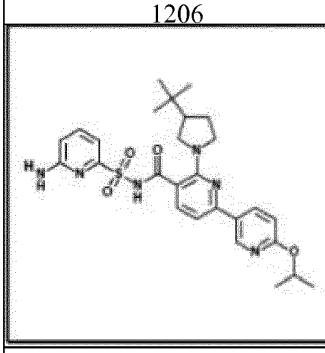
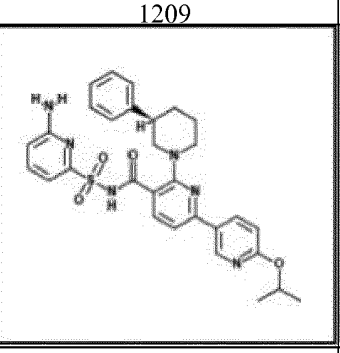
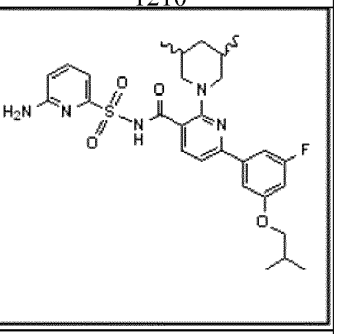
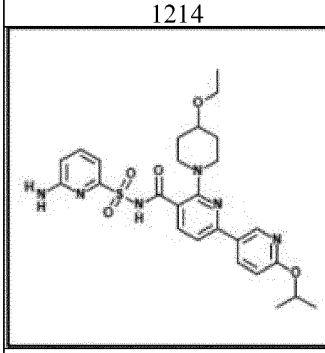
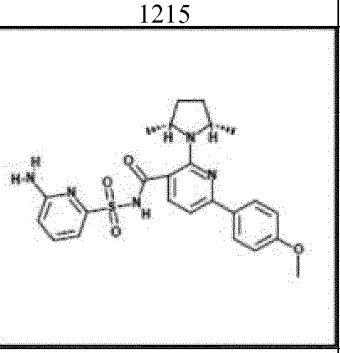
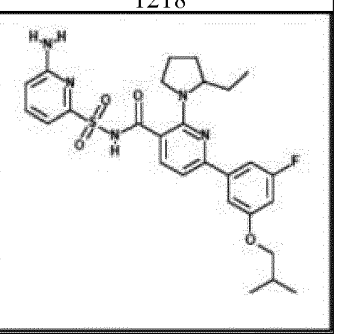
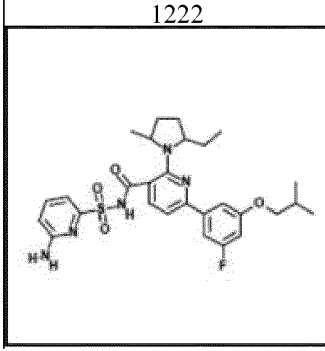
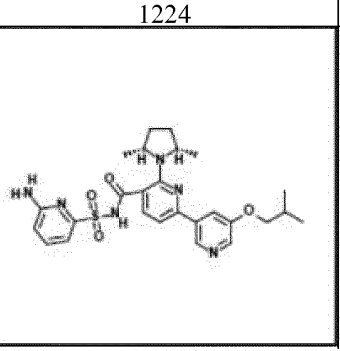
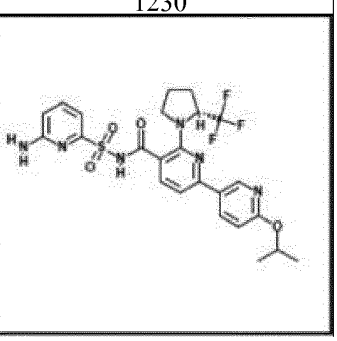
1069	1072	1073
		
1074	1076	1078
		
1080	1081	1083
		
1084	1087	1088
		

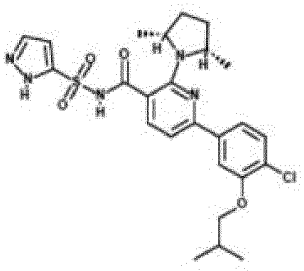
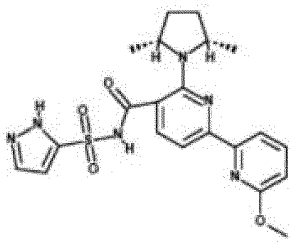
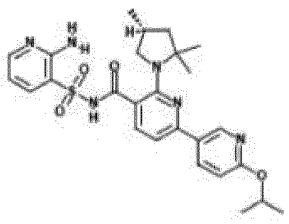
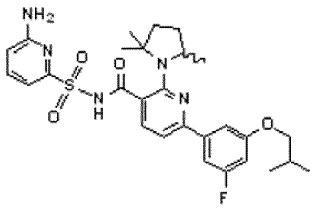
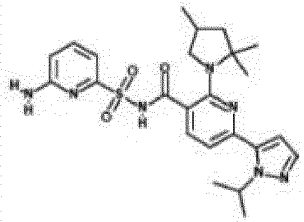
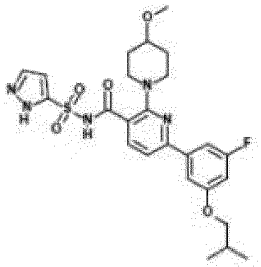
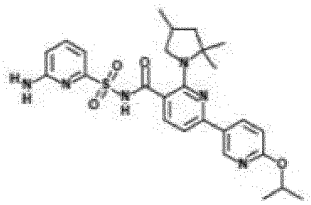
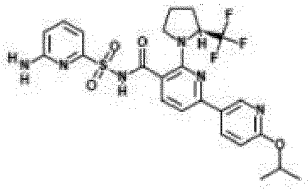
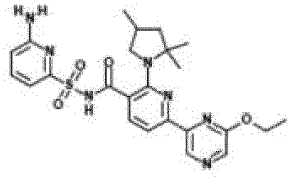
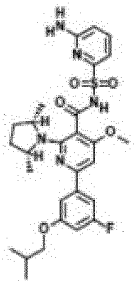
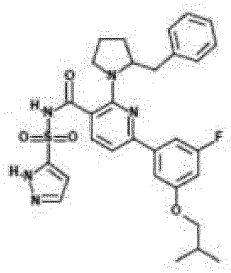
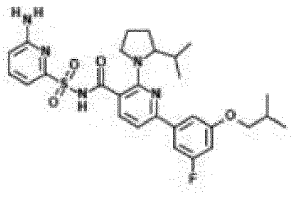
1090	1092	1094
		
1095	1097	1093
		
1099	1100	1107
		
1109	1110	1112
		

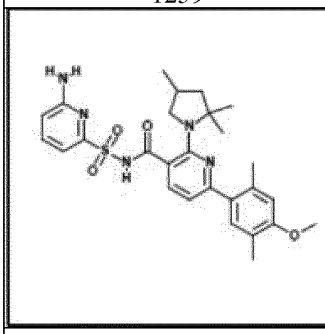
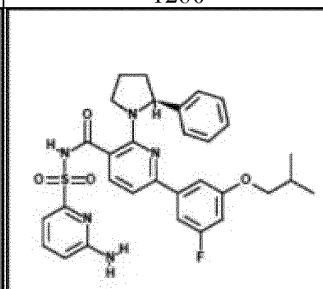
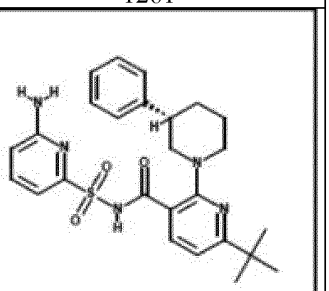
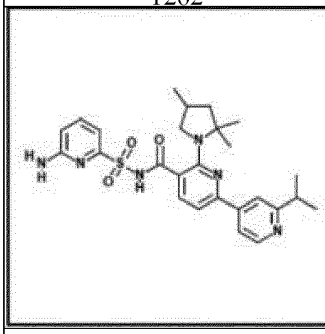
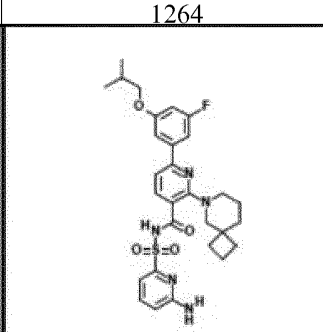
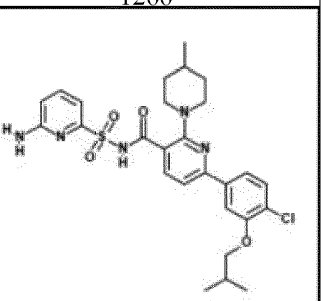
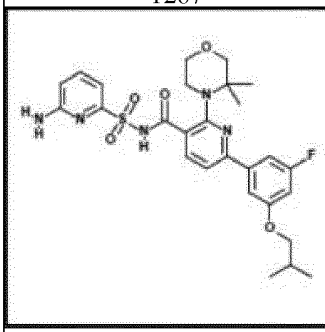
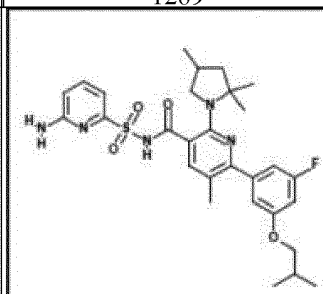
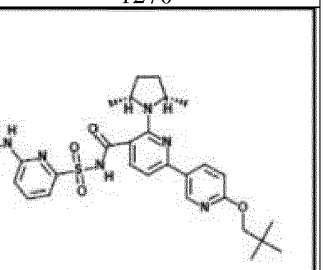
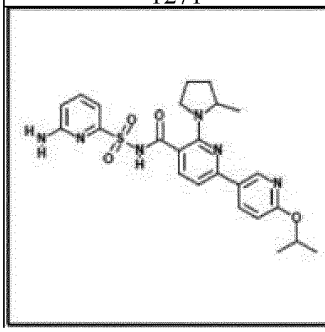
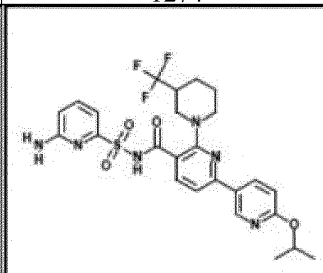
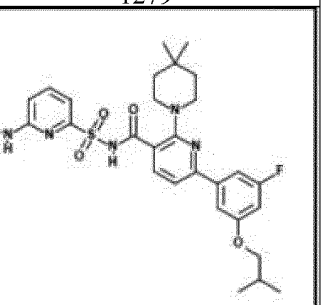
1114	1116	1119
		
1121	1123	1125
		
1127	1132	1134
		
1135	1141	1142
		

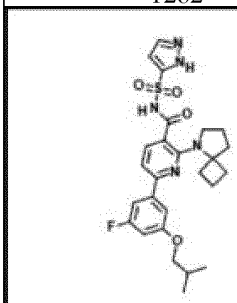
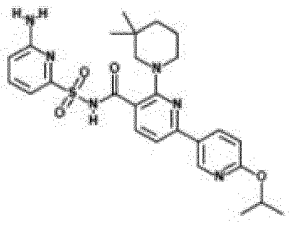
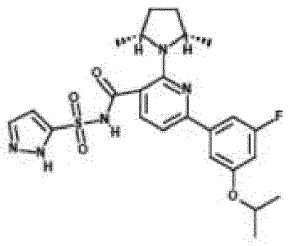
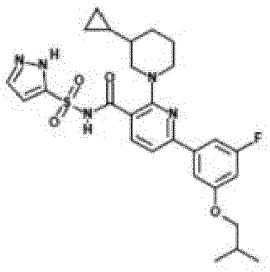
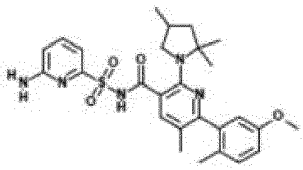
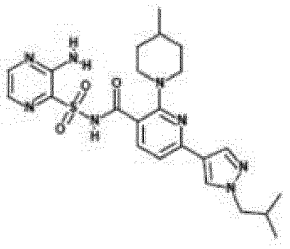
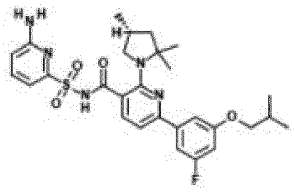
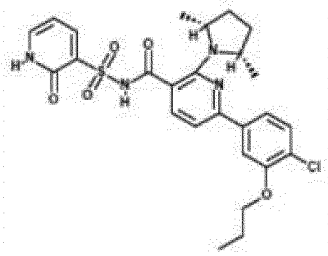
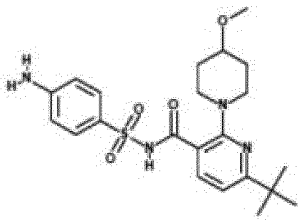
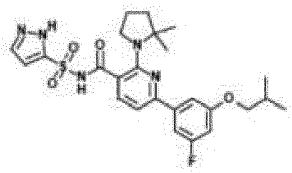
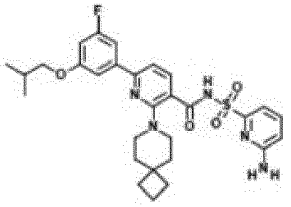
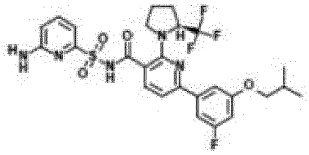
1144	1149	1155
		
1156	1159	1160
		
1162	1164	1166
		
1168	1169	1170
		

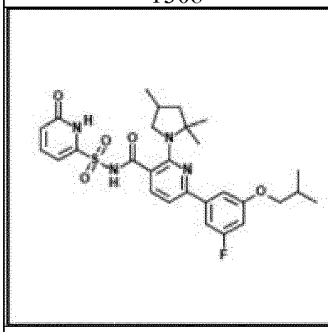
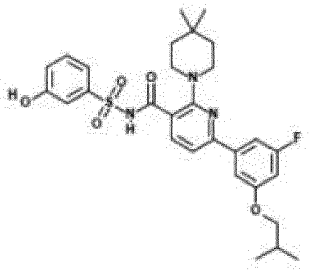
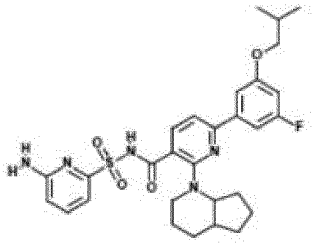
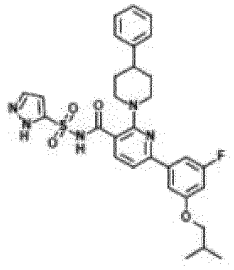
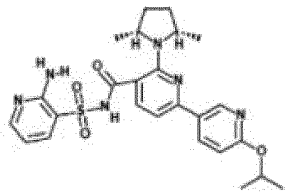
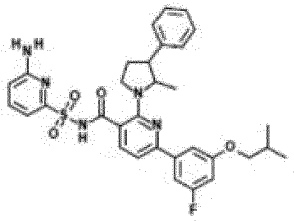
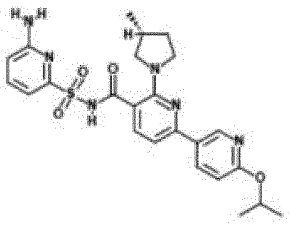
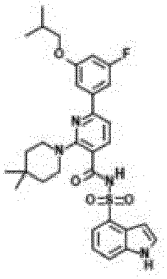
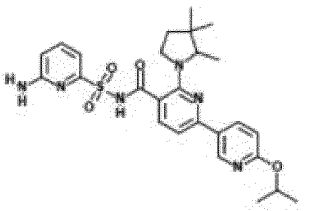
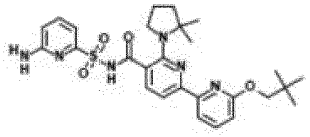
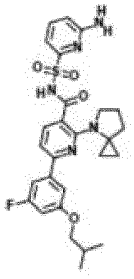
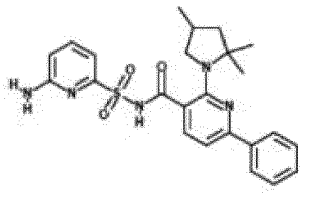
1171	1174	1176
		
1180	1181	1182
		
1184	1189	1191
		
1192	1193	1194
		

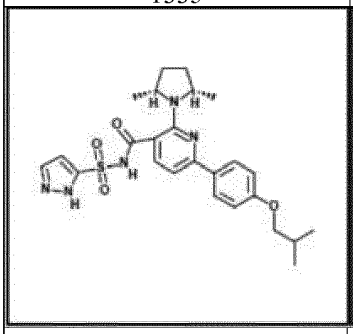
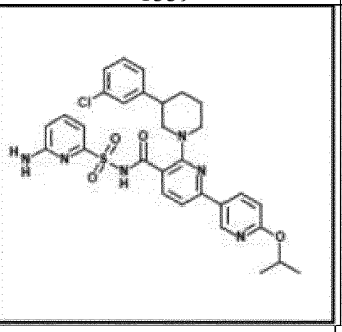
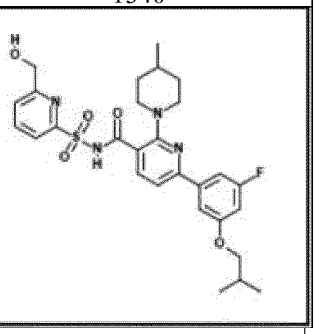
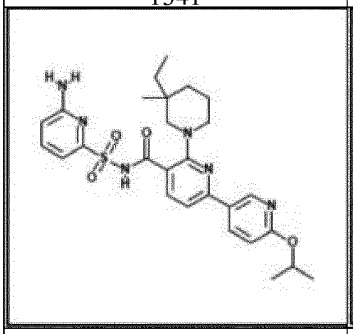
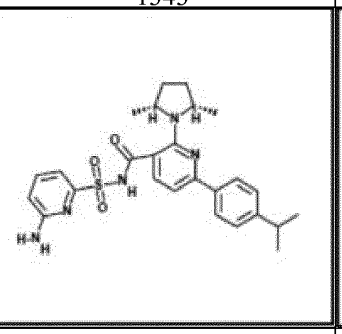
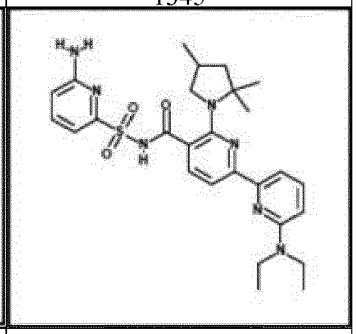
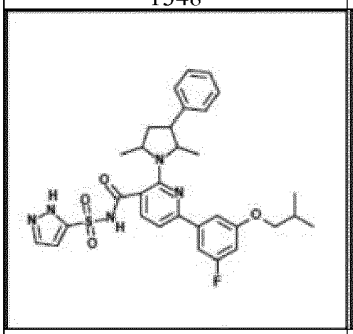
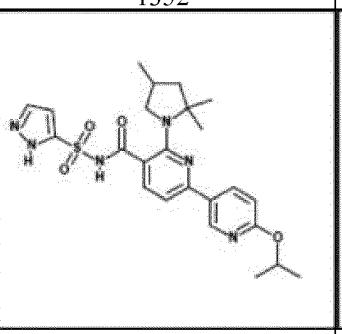
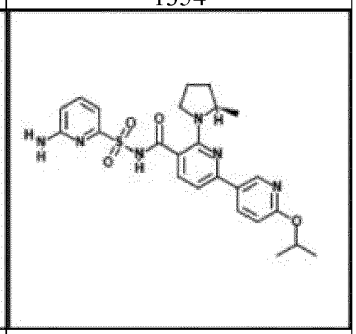
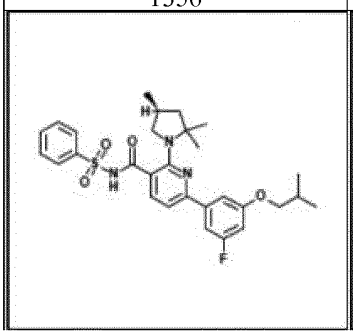
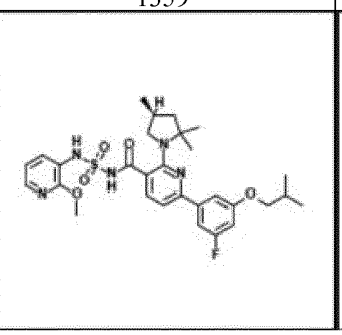
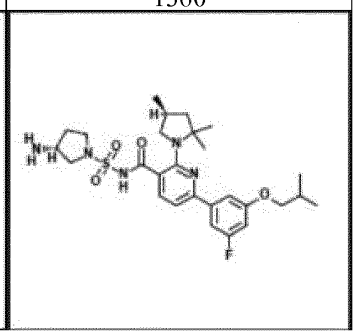
1197	1198	1200
		
1206	1209	1210
		
1214	1215	1218
		
1222	1224	1230
		

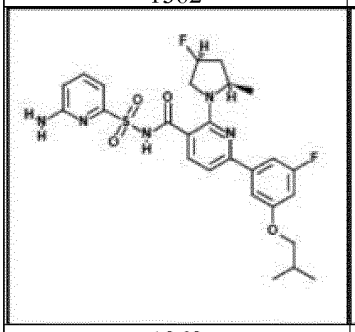
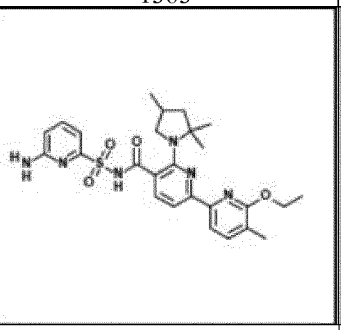
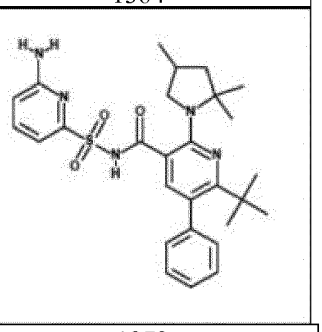
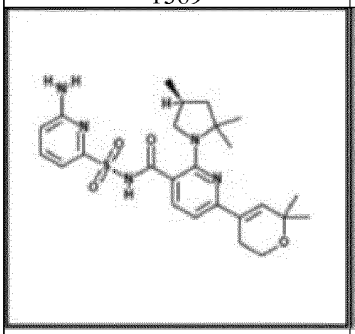
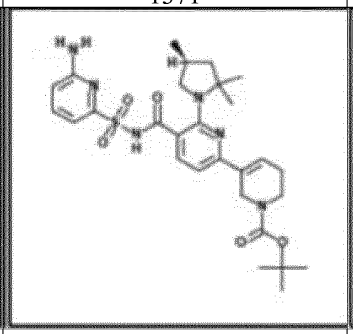
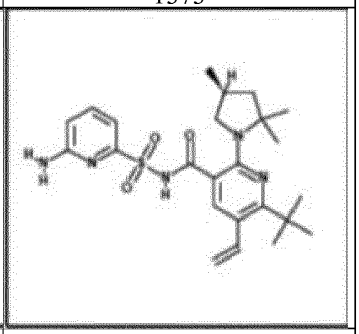
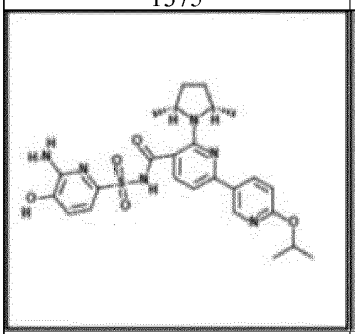
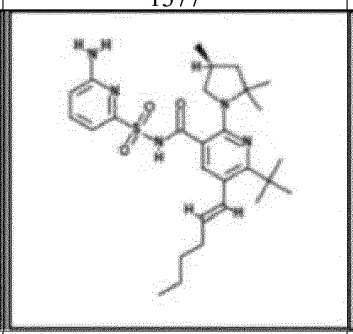
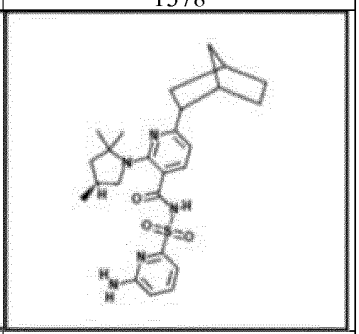
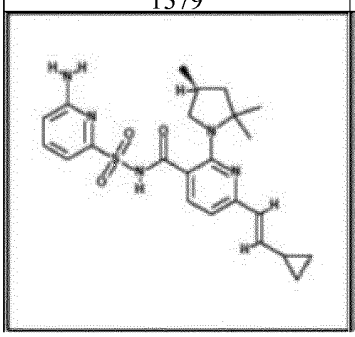
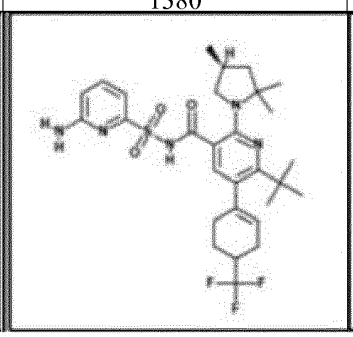
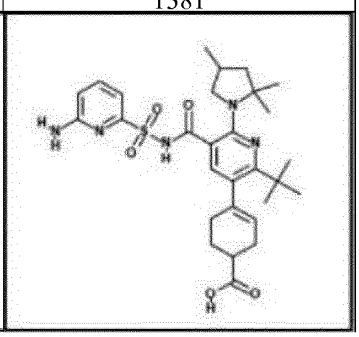
1234	1236	1240
		
1241	1242	1245
		
1247	1248	1252
		
1254	1257	1258
		

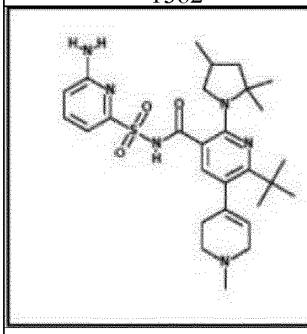
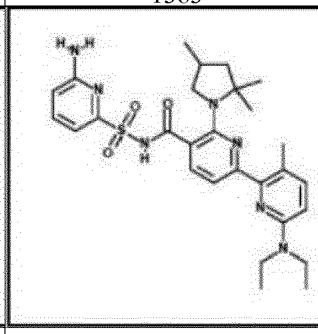
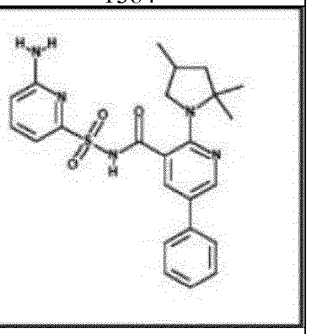
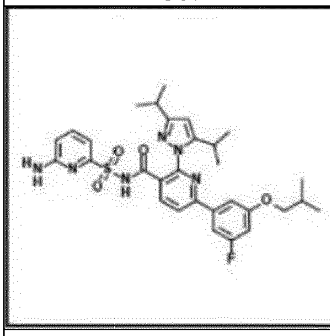
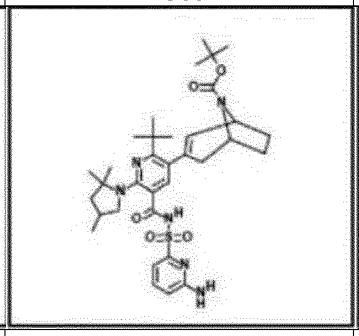
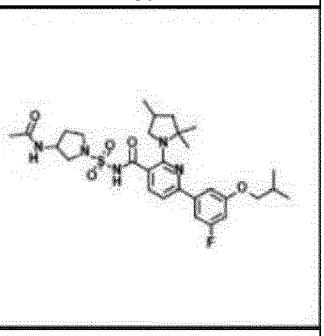
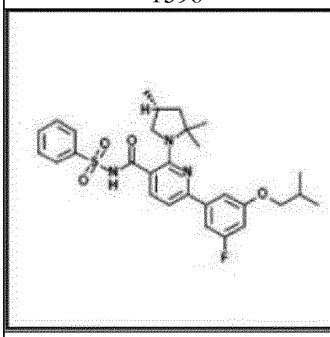
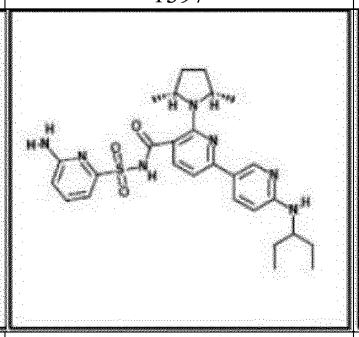
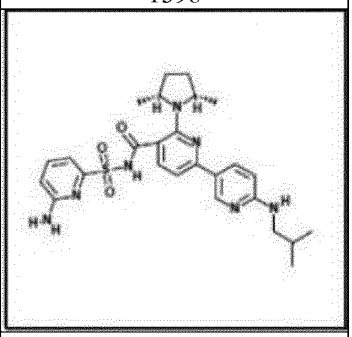
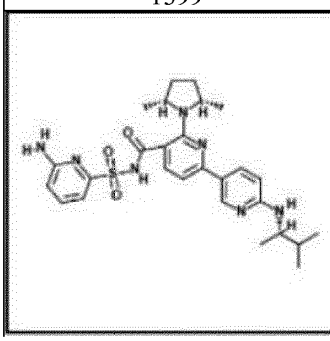
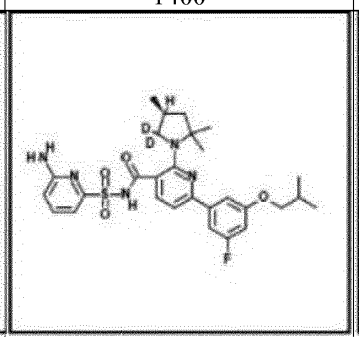
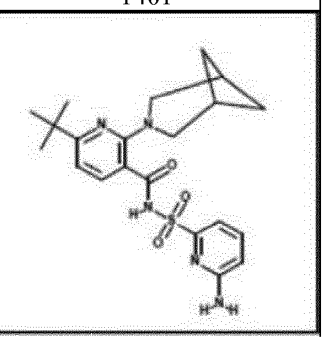
1259	1260	1261
		
1262	1264	1266
		
1267	1269	1270
		
1271	1274	1279
		

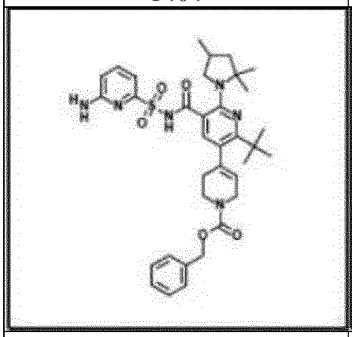
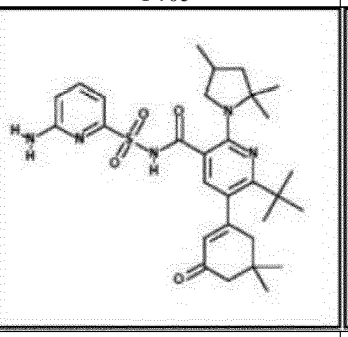
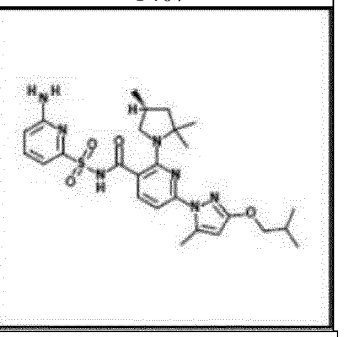
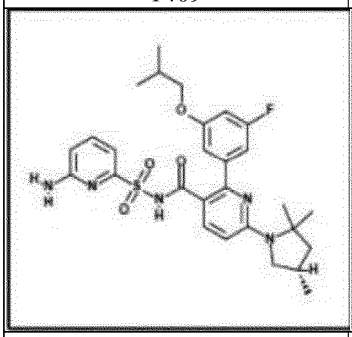
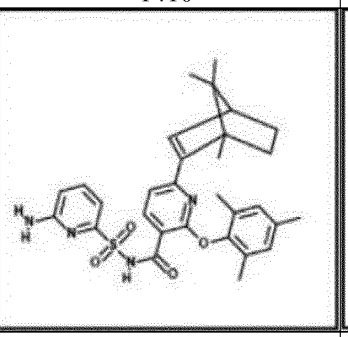
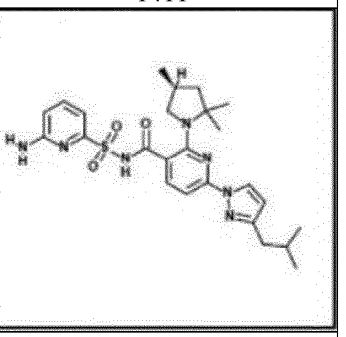
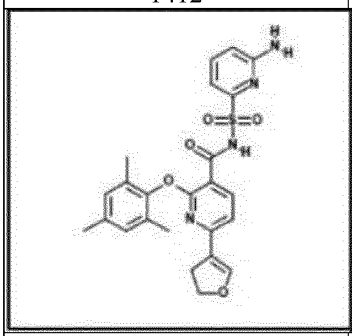
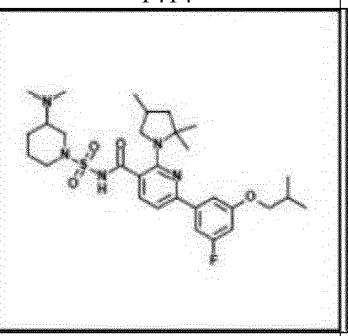
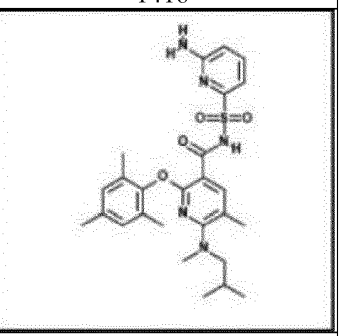
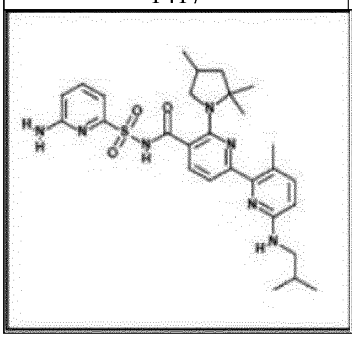
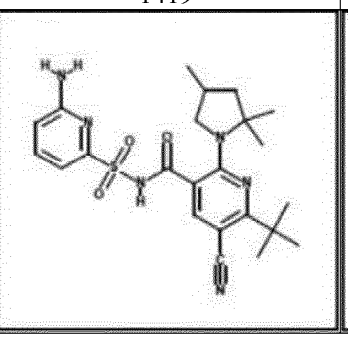
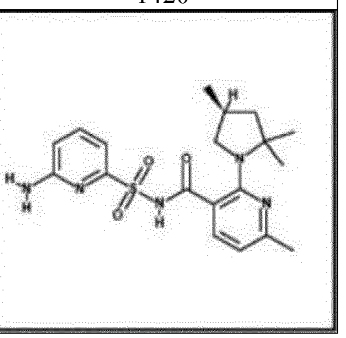
1282	1283	1285
		
1286	1287	1288
		
1289	1293	1298
		
1302	1303	1304
		

1308	1309	1313
		
1315	1316	1319
		
1322	1323	1327
		
1328	1333	1334
		

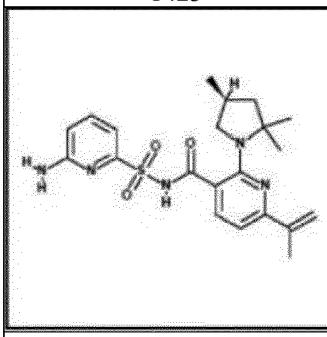
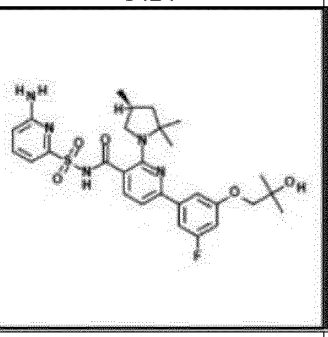
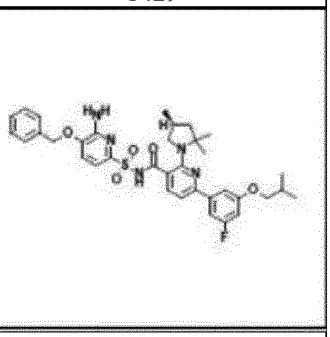
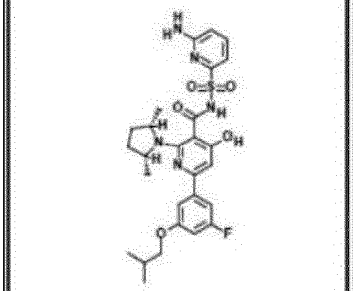
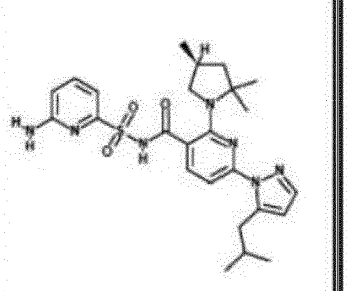
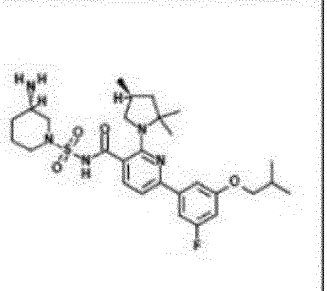
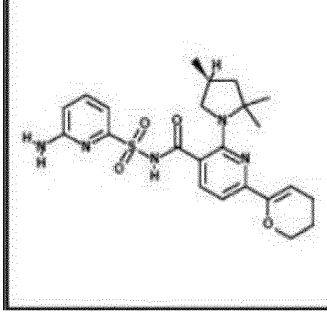
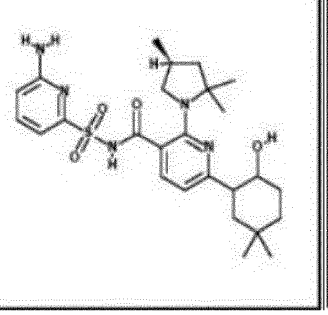
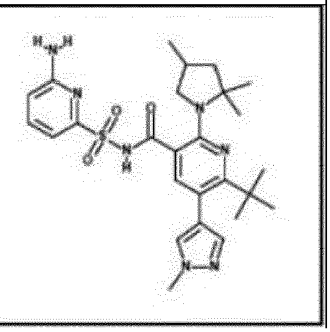
1335	1339	1340
		
1341	1343	1345
		
1348	1352	1354
		
1356	1359	1360
		

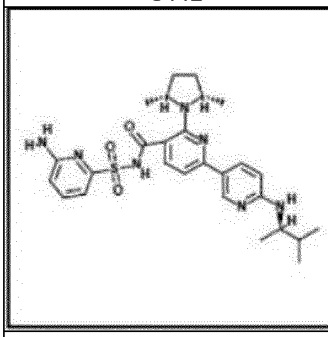
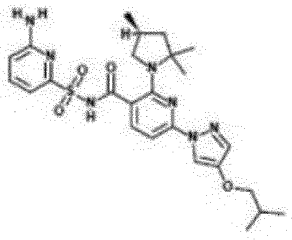
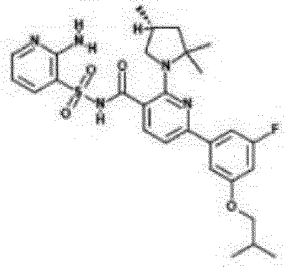
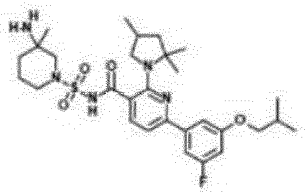
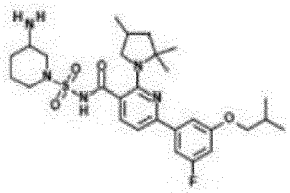
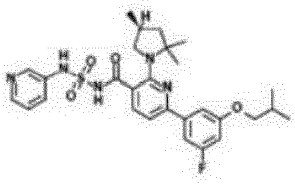
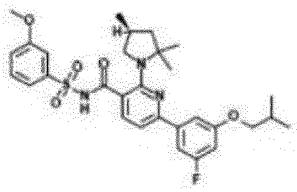
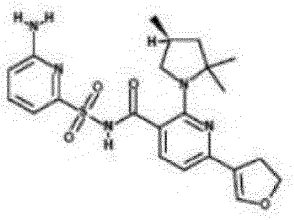
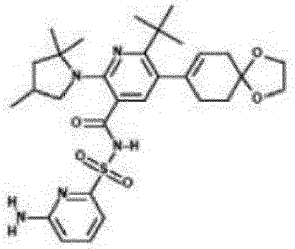
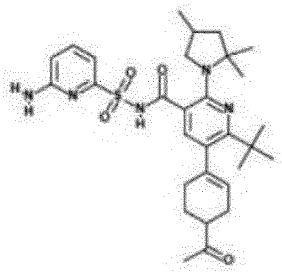
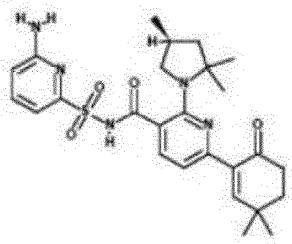
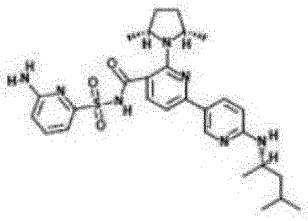
1362	1363	1364
		
1369	1371	1373
		
1375	1377	1378
		
1379	1380	1381
		

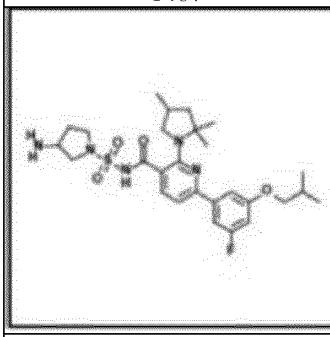
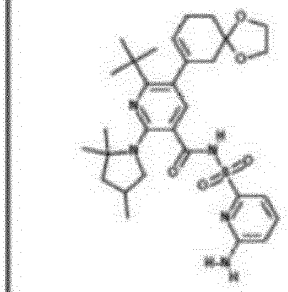
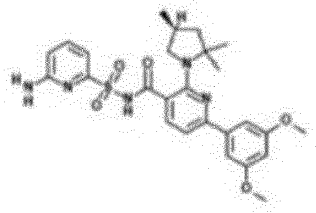
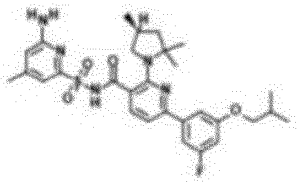
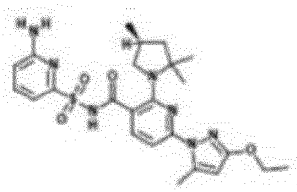
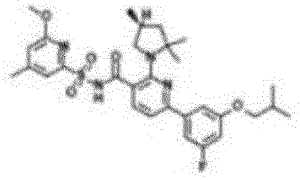
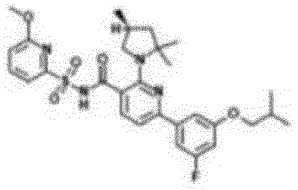
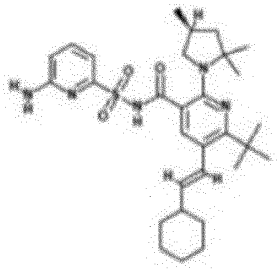
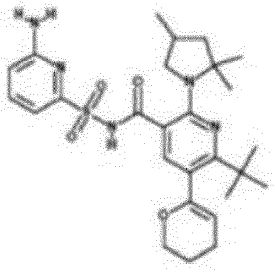
1382	1383	1384
		
1387	1388	1391
		
1396	1397	1398
		
1399	1400	1401
		

1404	1405	1407
		
1409	1410	1411
		
1412	1414	1416
		
1417	1419	1420
		

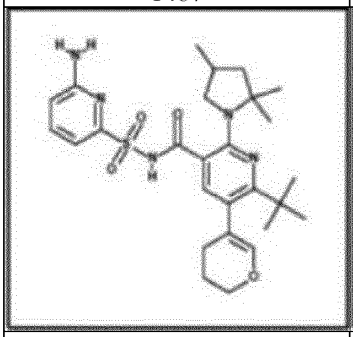
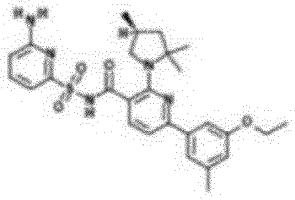
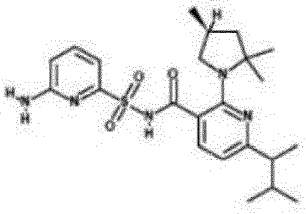
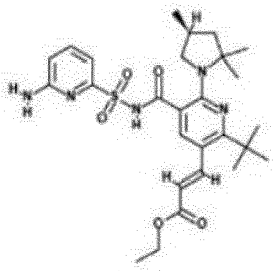
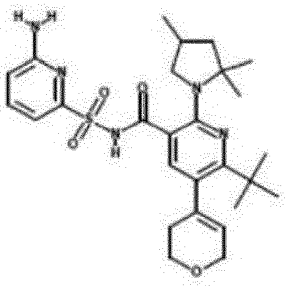
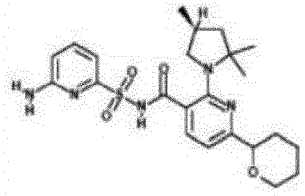
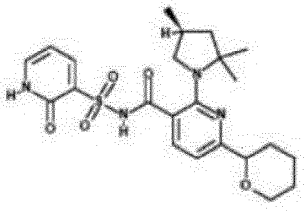
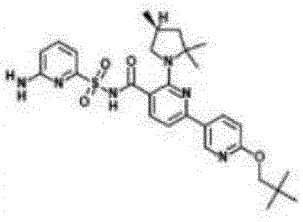
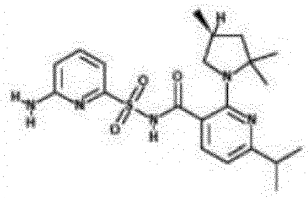
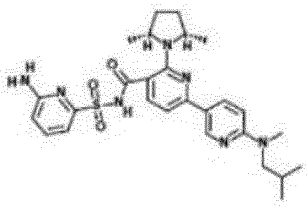
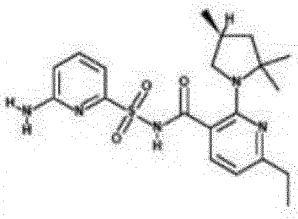
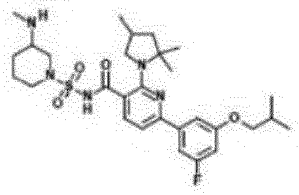
Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

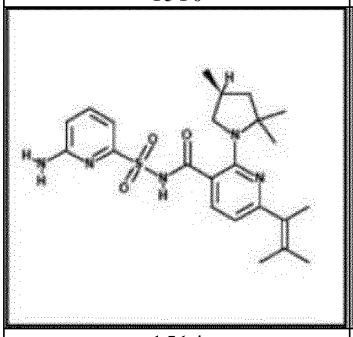
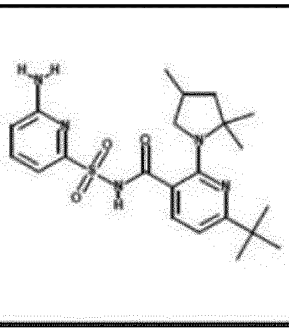
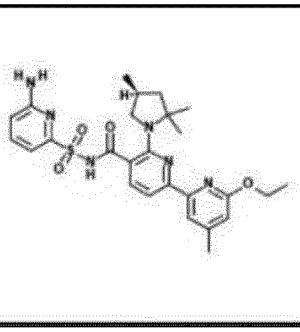
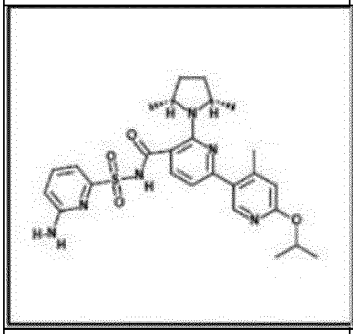
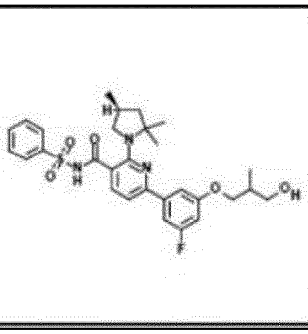
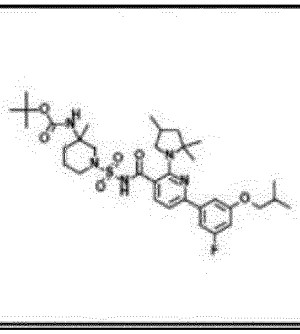
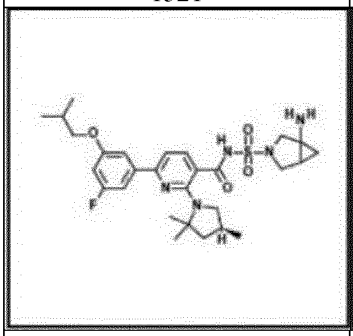
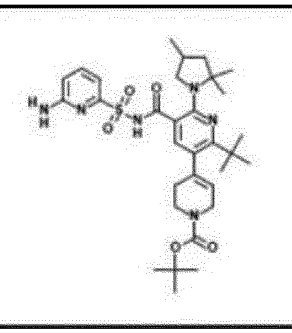
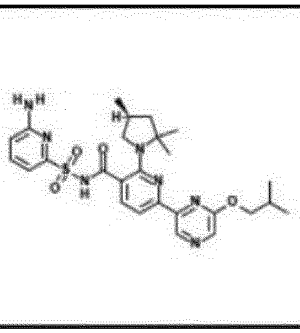
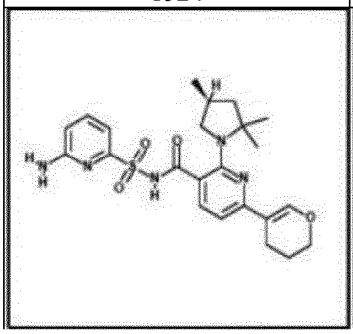
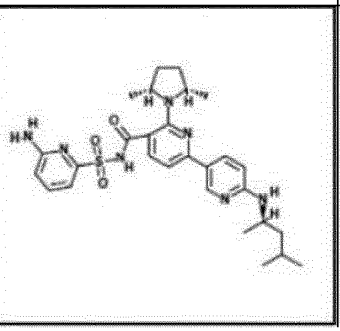
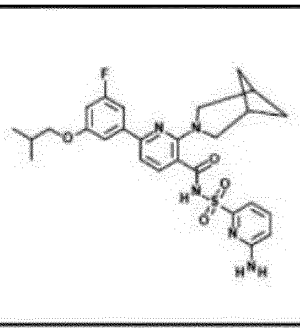
1423	1424	1429
		
1430	1431	1435
		
1438	1439	1441
		

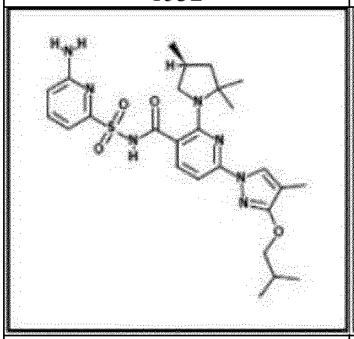
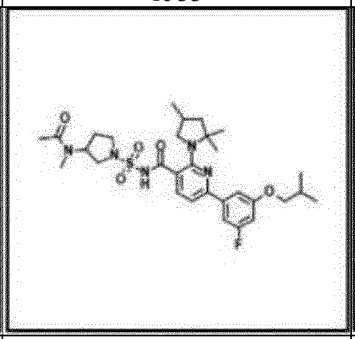
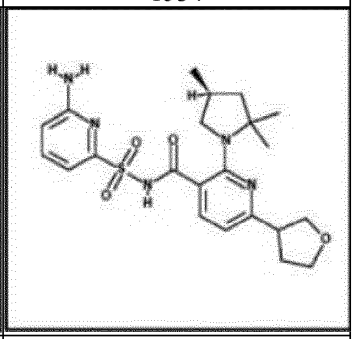
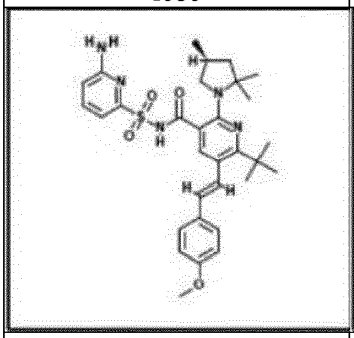
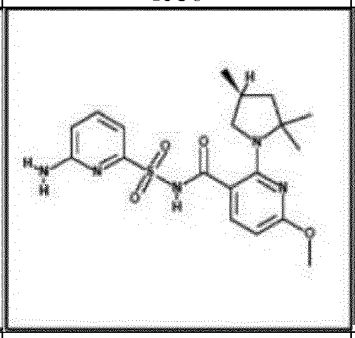
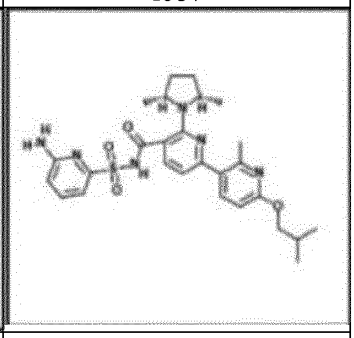
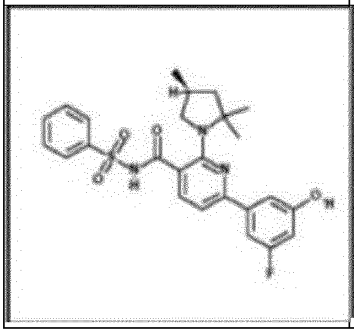
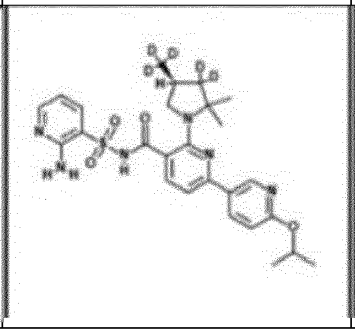
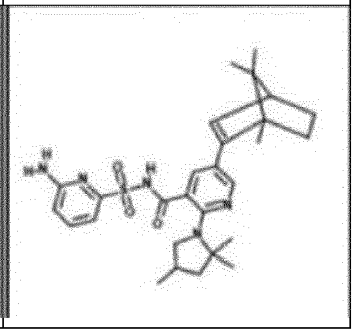
1442	1443	1444
		
1445	1447	1448
		
1452	1455	1459
		
1461	1462	1463
		

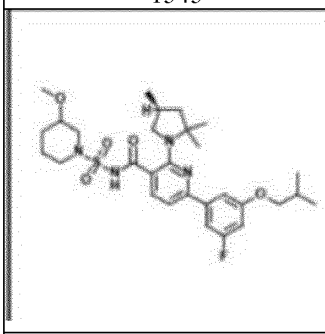
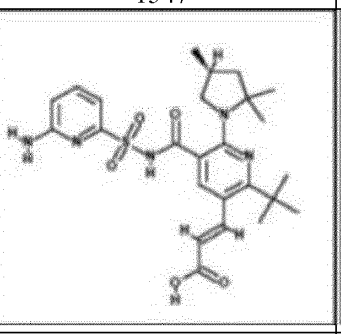
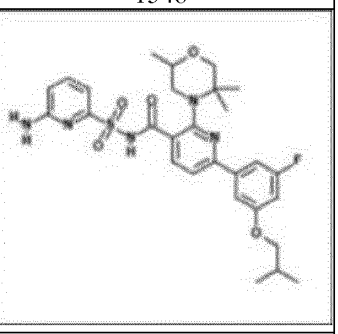
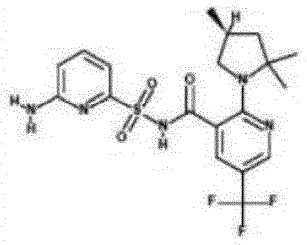
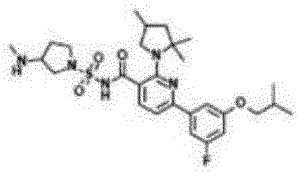
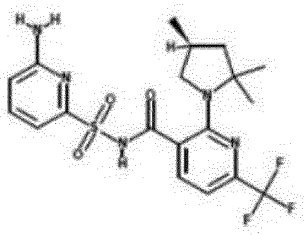
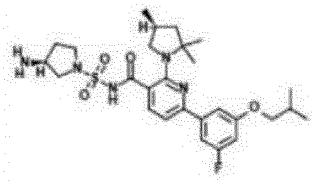
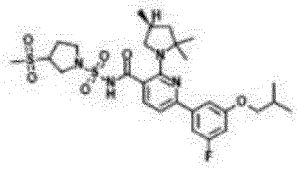
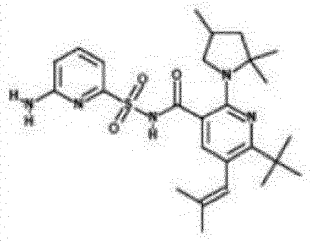
1467	1469	1471
		
1472	1473	1482
		
1483	1484	1485
		

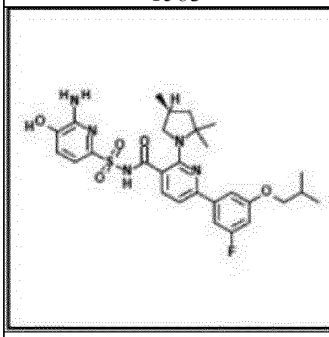
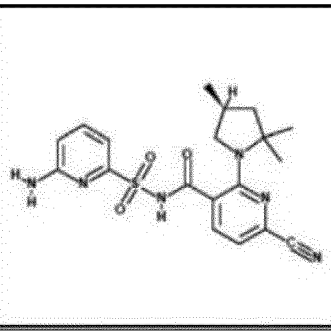
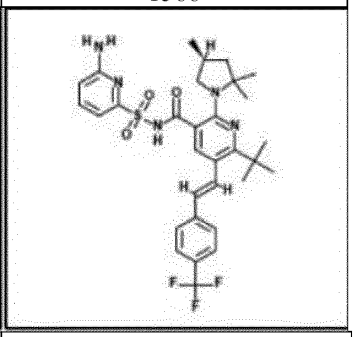
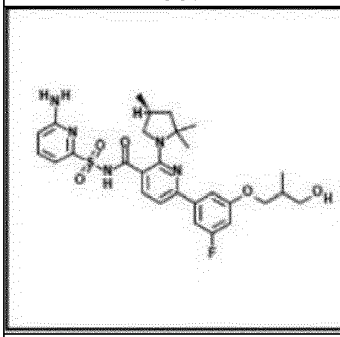
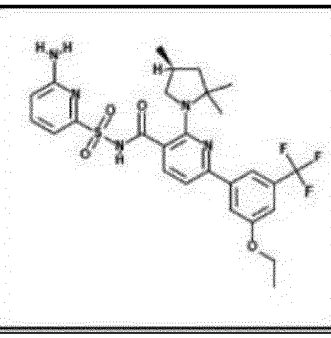
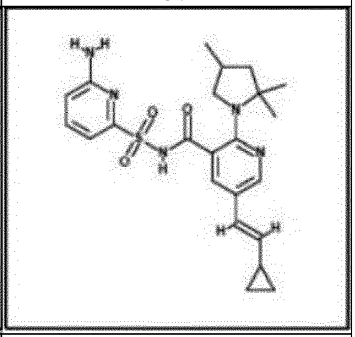
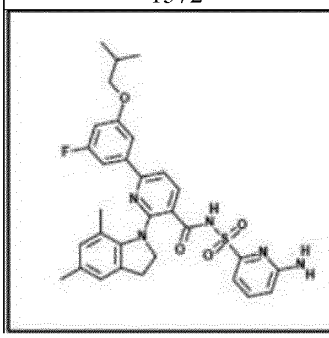
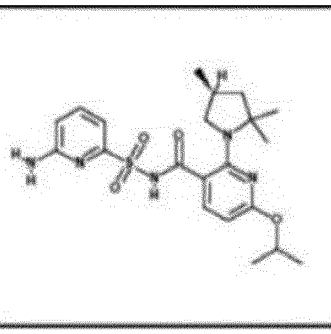
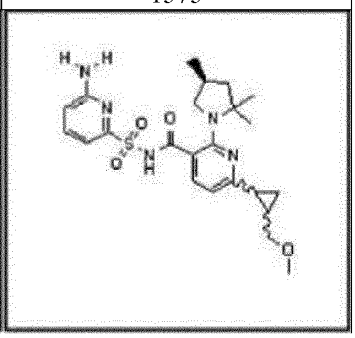
Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

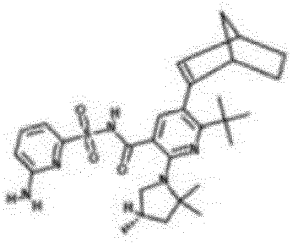
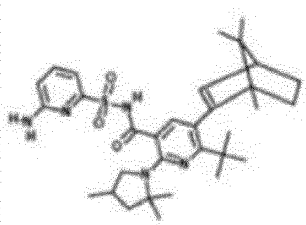
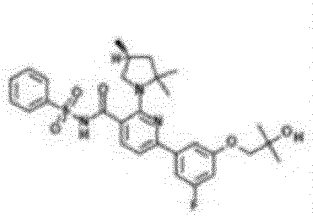
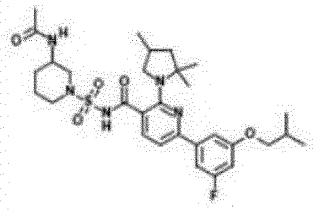
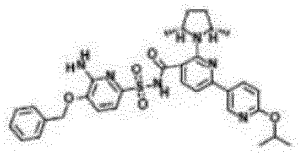
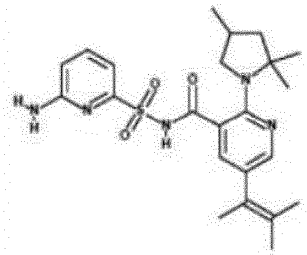
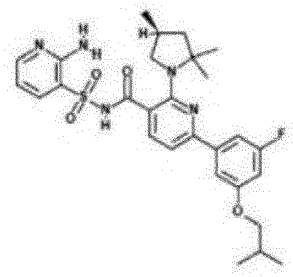
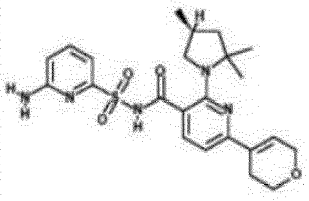
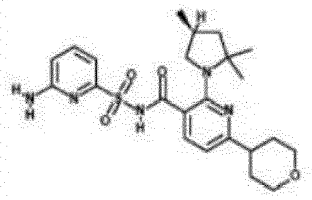
1487	1488	1489
		
1490	1495	1500
		
1503	1504	1505
		
1506	1507	1508
		

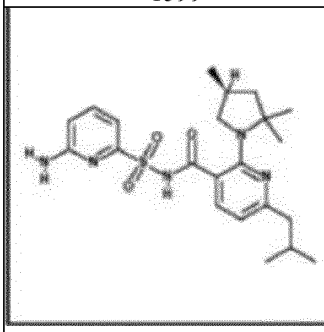
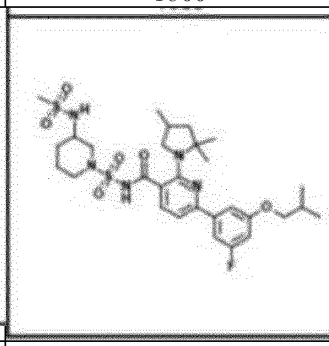
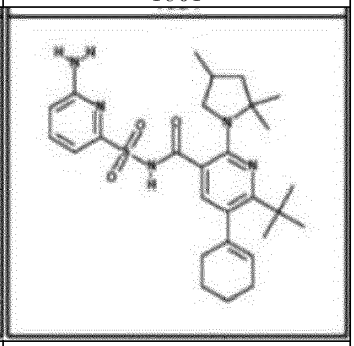
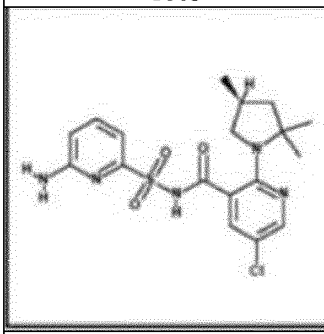
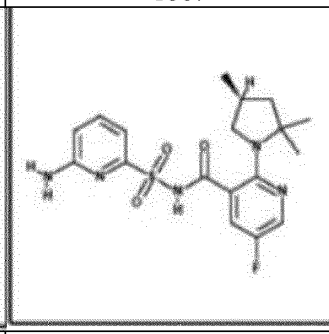
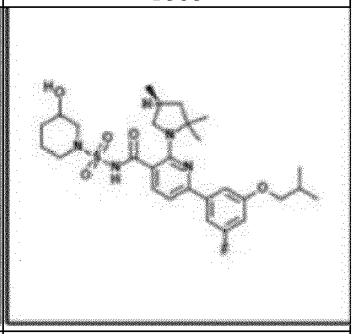
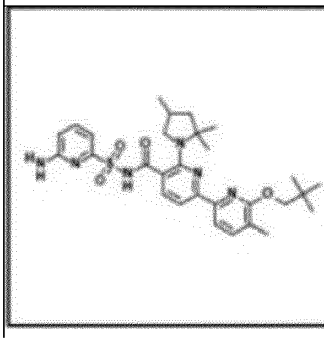
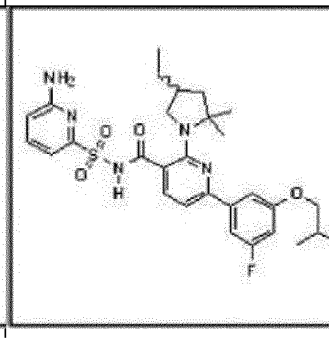
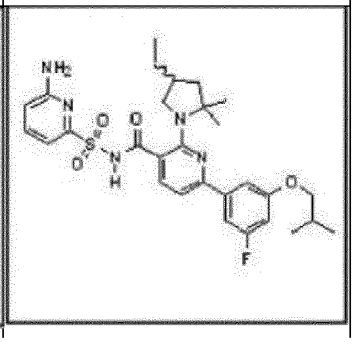
1510	1511	1512
		
1514	1515	1520
		
1521	1522	1523
		
1524	1527	1529
		

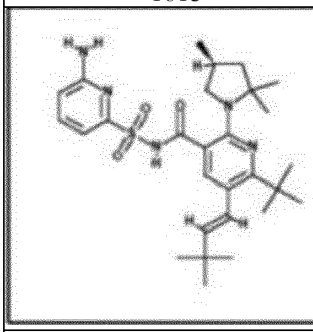
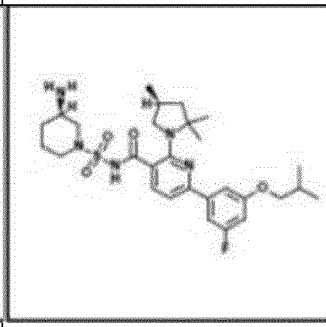
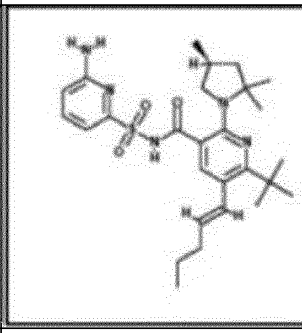
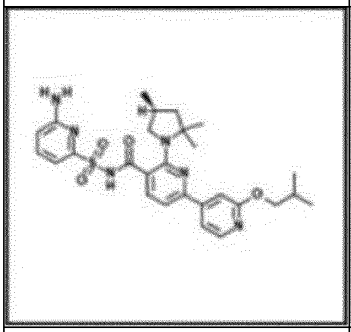
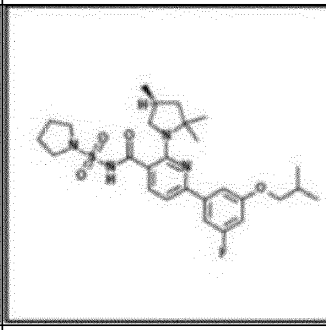
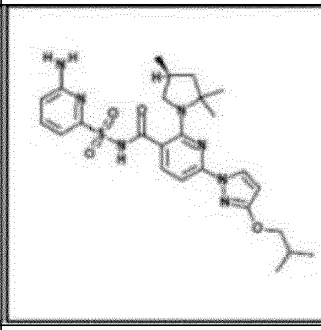
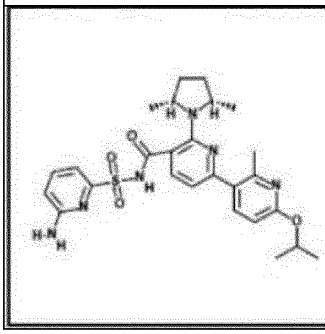
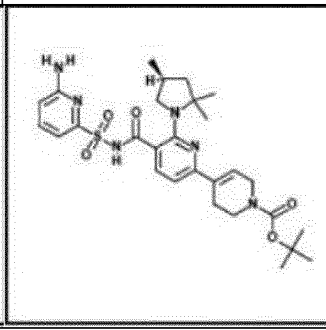
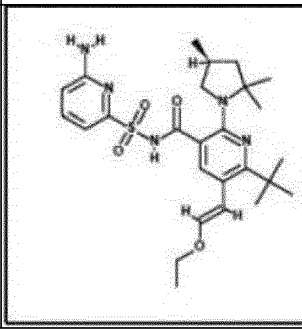
1532	1533	1534
		
1535	1536	1537
		
1538	1543	1544
		

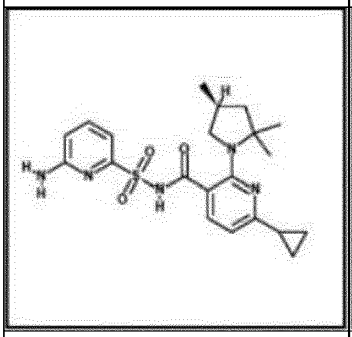
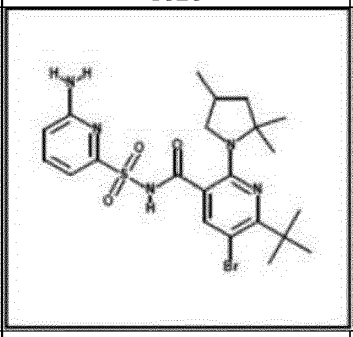
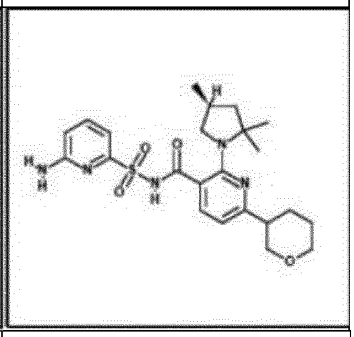
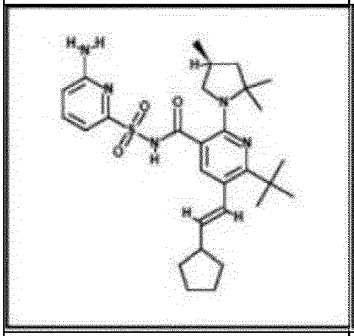
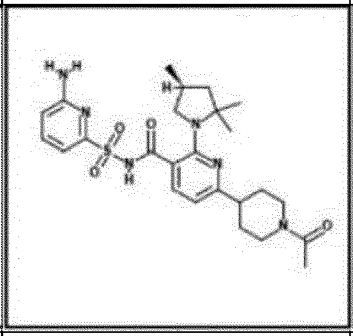
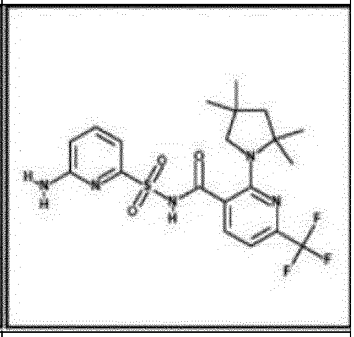
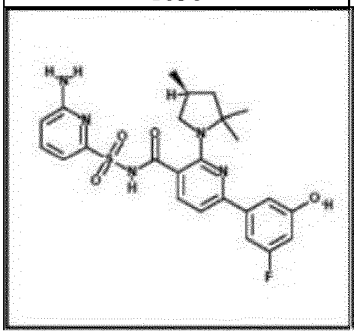
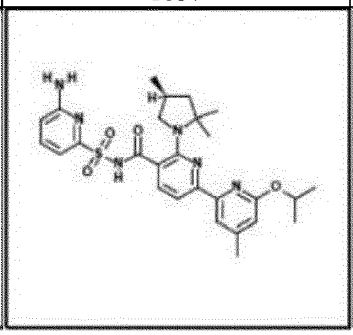
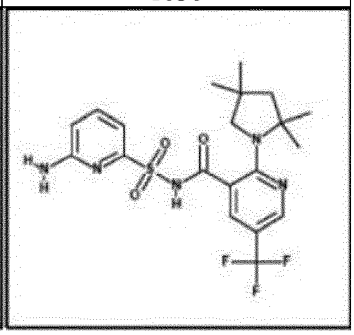
1545	1547	1548
		
1550	1554	1556
		
1557	1560	1561
		

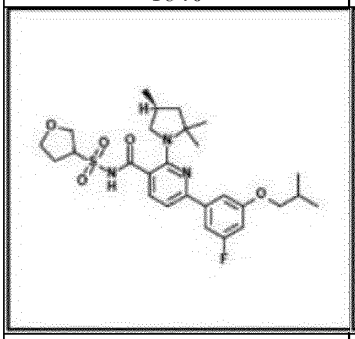
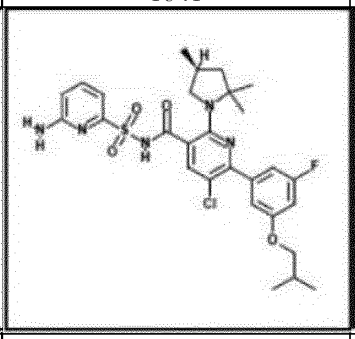
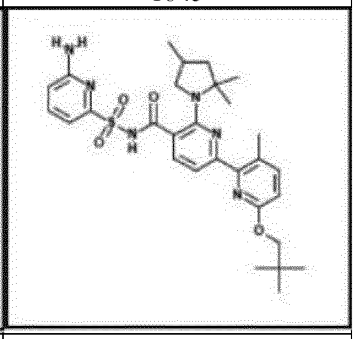
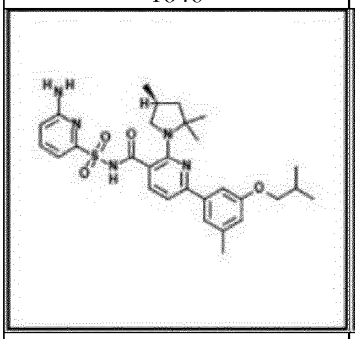
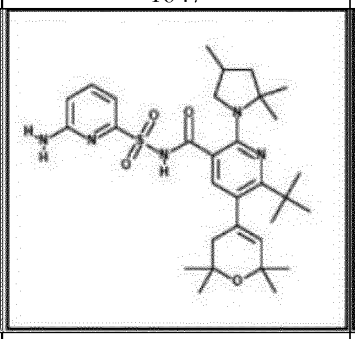
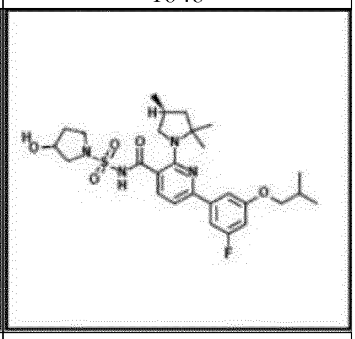
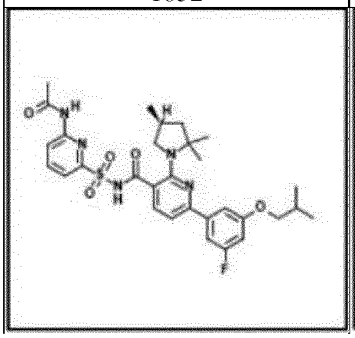
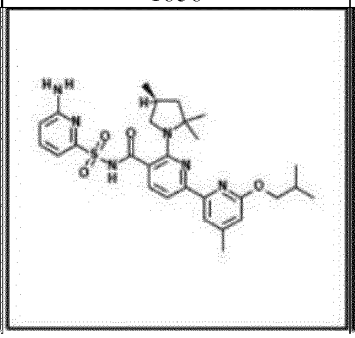
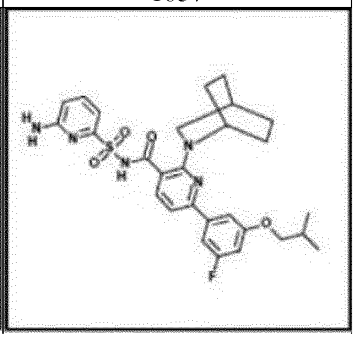
1563	1564	1566
		
1567	1569	1571
		
1572	1573	1575
		

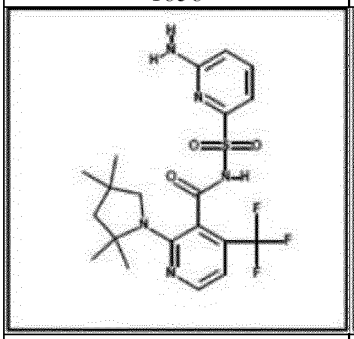
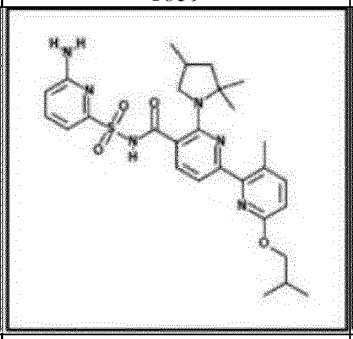
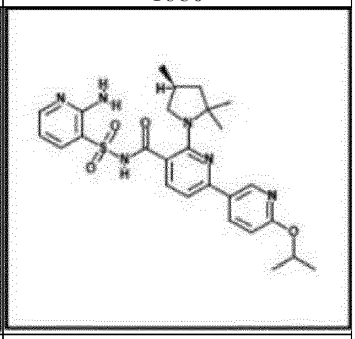
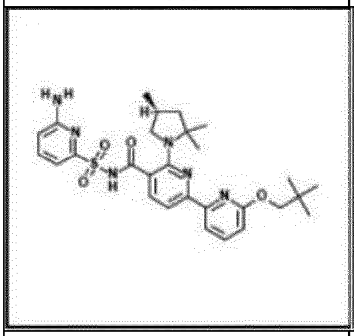
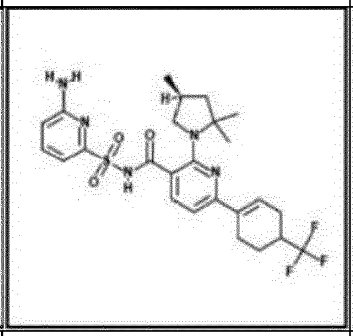
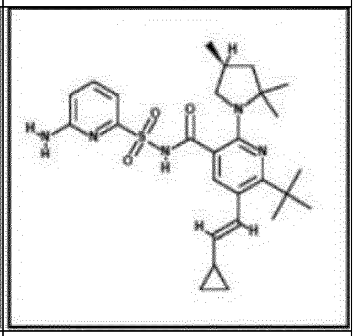
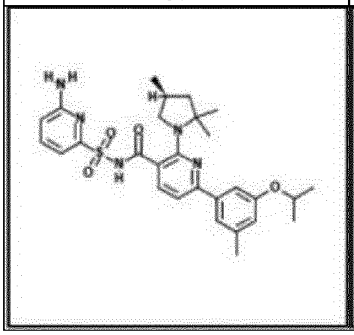
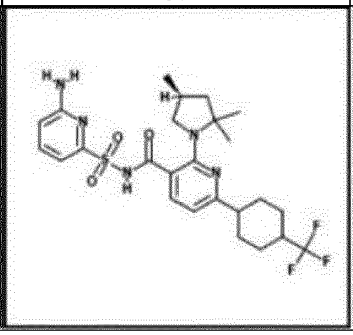
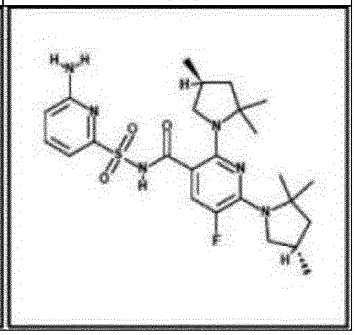
1577	1578	1581
		
1586	1588	1590
		
1593	1594	1595
		

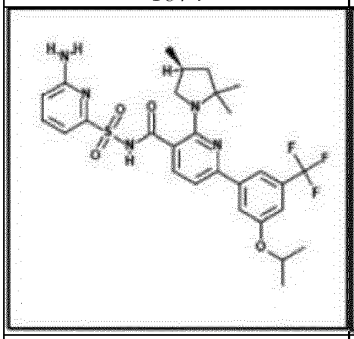
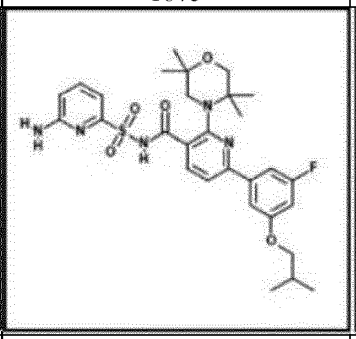
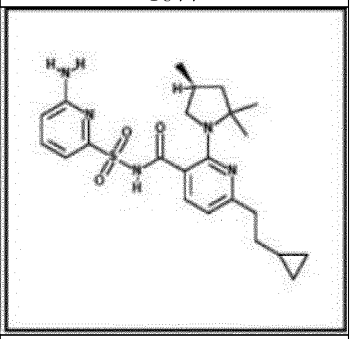
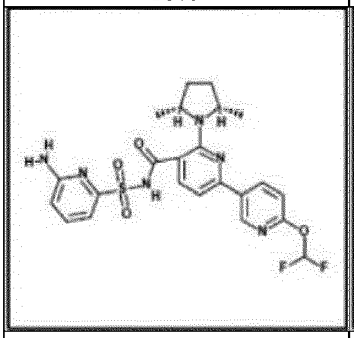
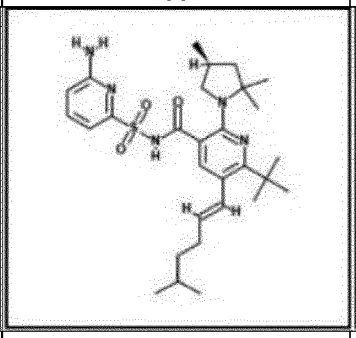
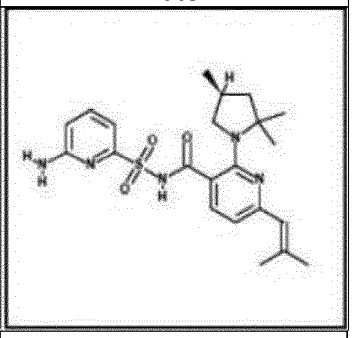
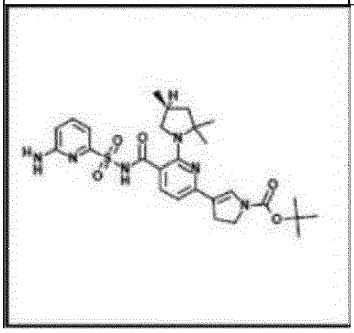
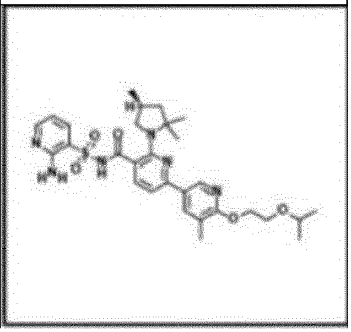
1599	1600	1601
		
1603	1607	1608
		
1610	1611	1612
		

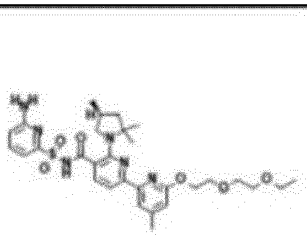
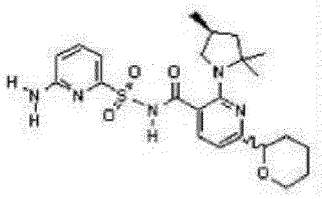
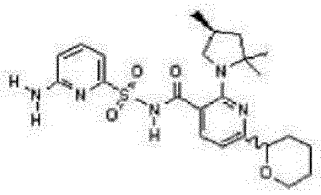
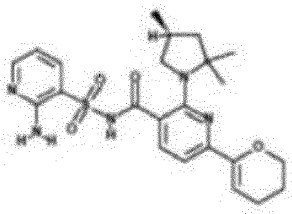
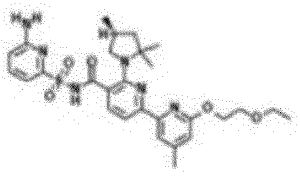
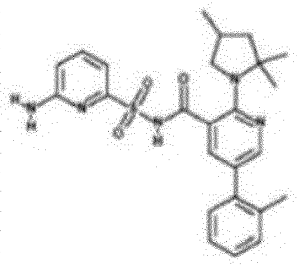
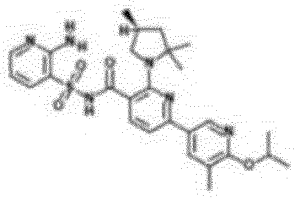
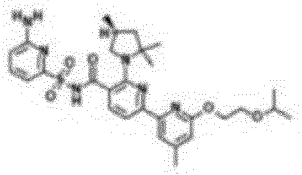
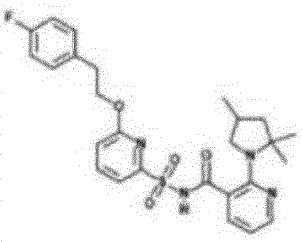
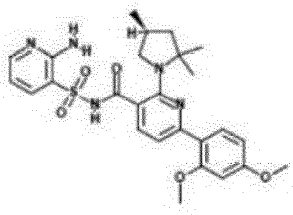
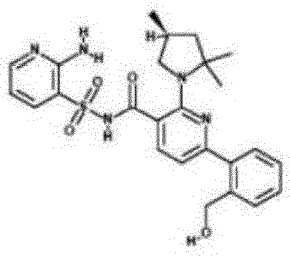
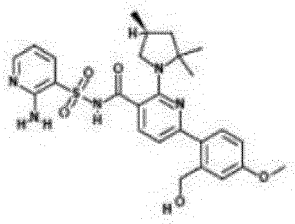
1613	1614	1617
		
1618	1619	1620
		
1623	1624	1626
		

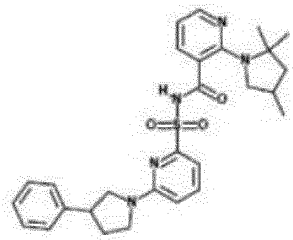
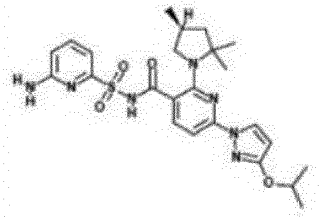
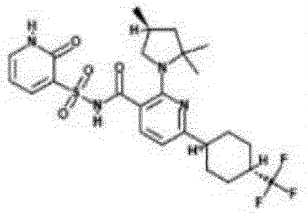
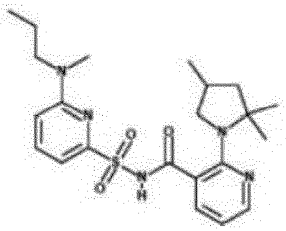
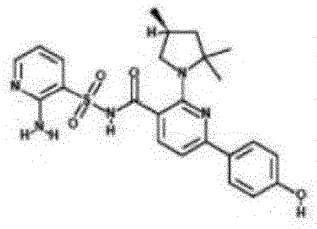
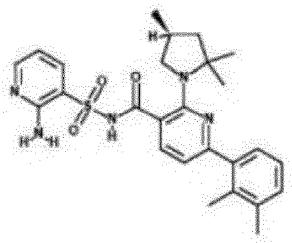
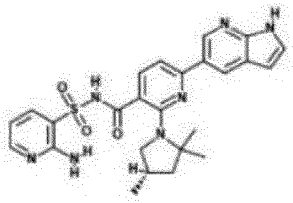
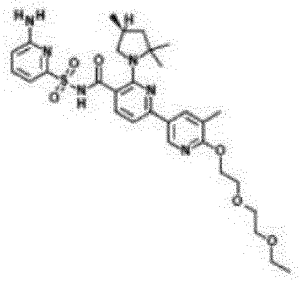
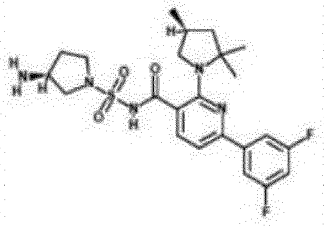
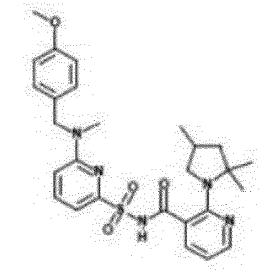
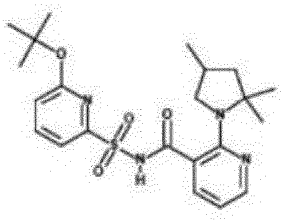
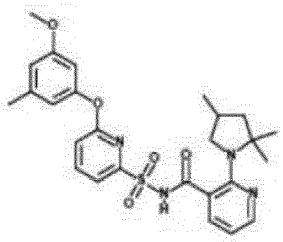
1627	1628	1632
		
1633	1634	1635
		
1636	1637	1638
		

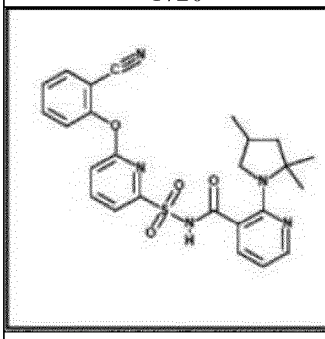
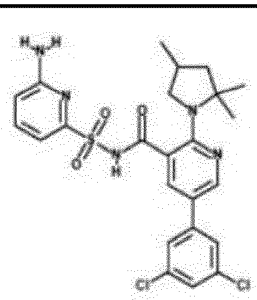
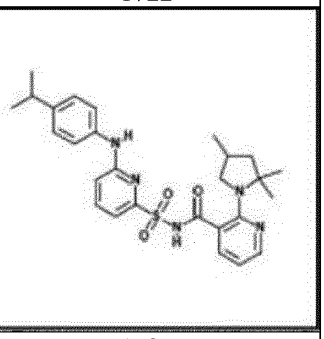
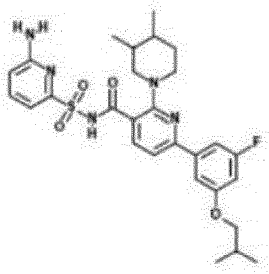
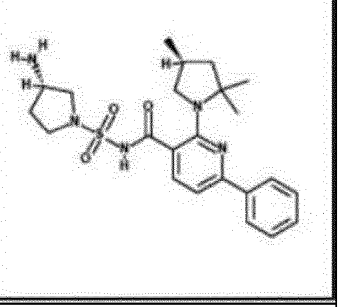
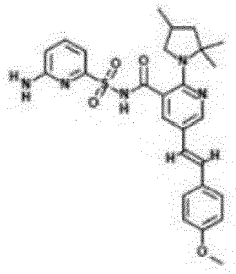
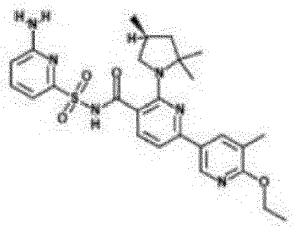
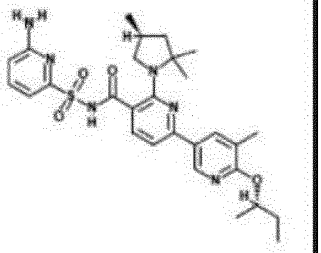
1640	1641	1645
		
1646	1647	1648
		
1652	1656	1657
		

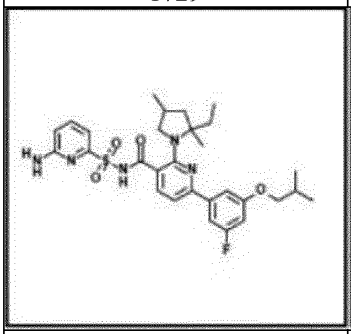
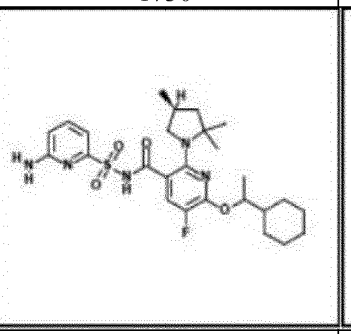
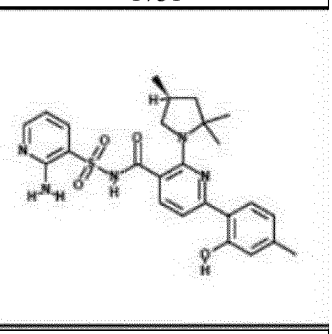
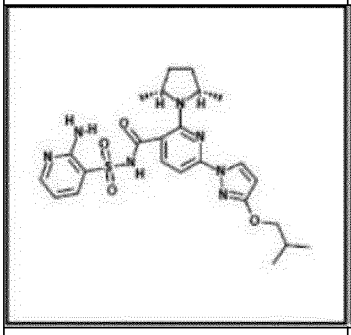
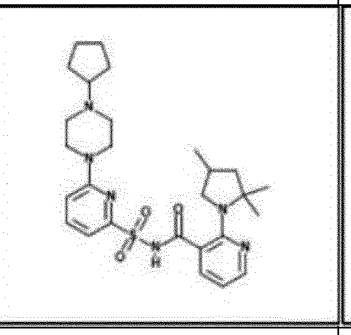
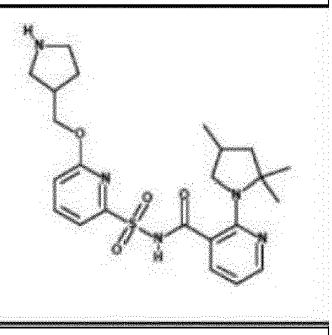
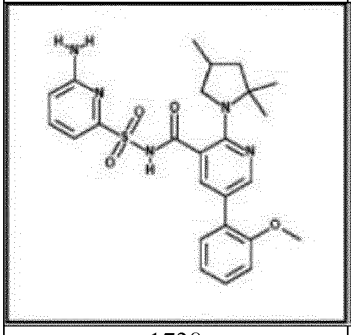
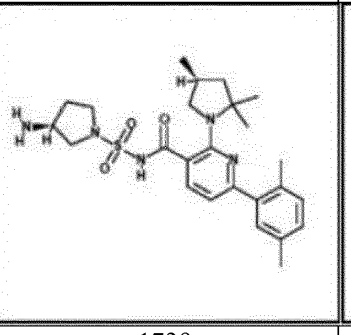
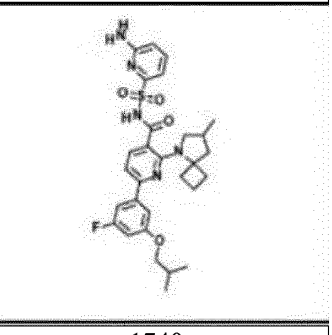
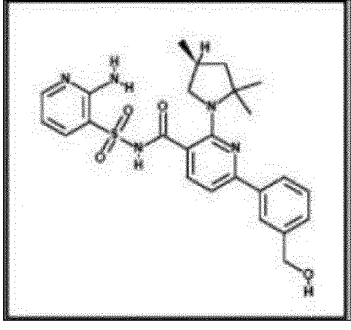
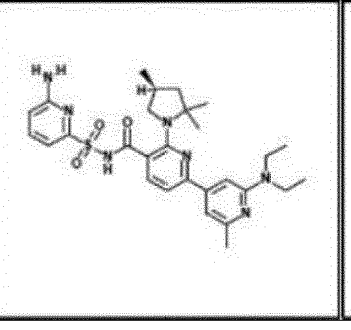
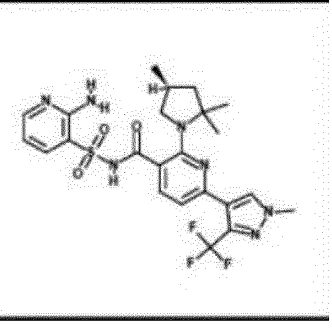
1658	1659	1660
		
1663	1664	1665
		
1671	1672	1673
		

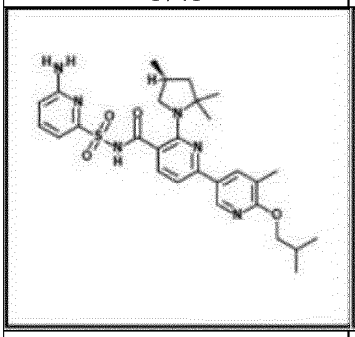
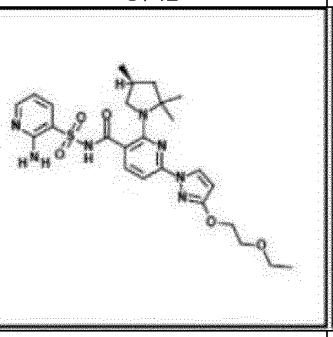
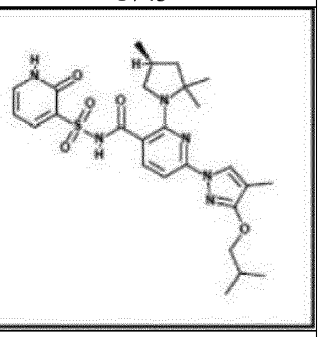
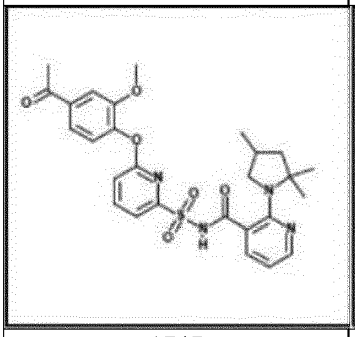
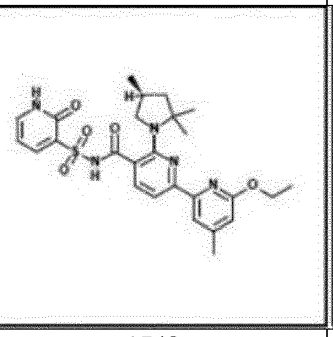
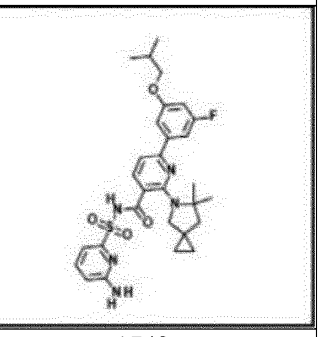
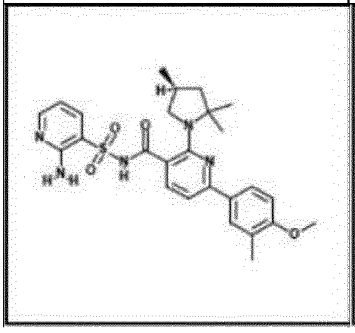
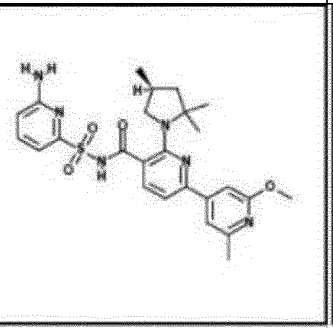
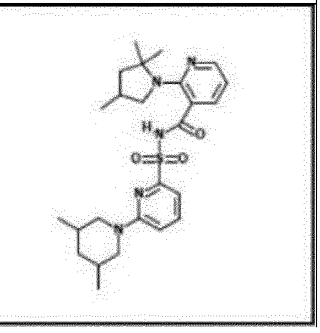
1674	1675	1677
		
1679	1682	1683
		
1684		1695
		

1696	1697	1698
		
1699	1700	1701
		
1702	1703	1704
		
1705	1706	1707
		

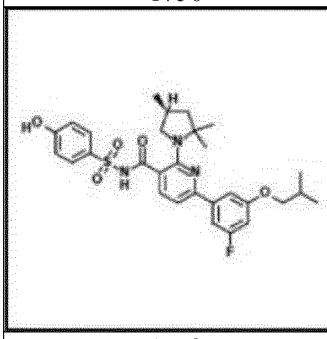
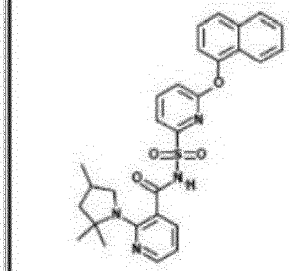
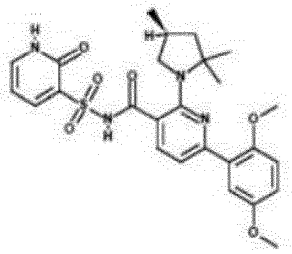
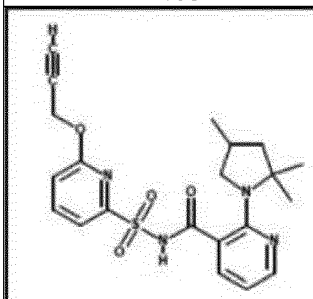
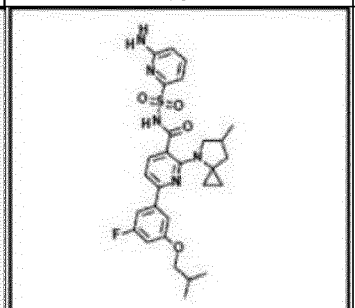
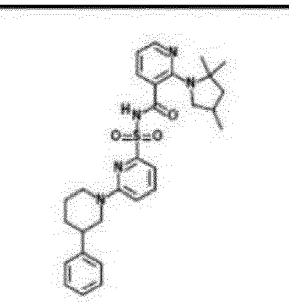
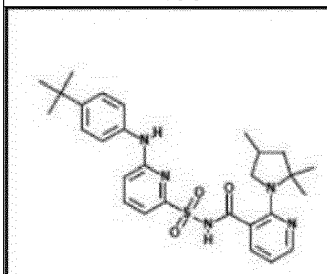
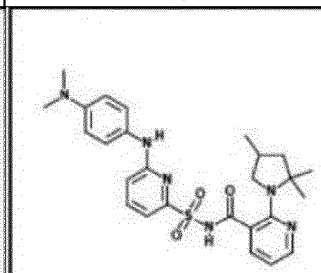
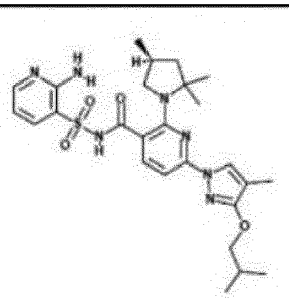
1708	1709	1710
		
1711	1712	1713
		
1714	1715	1716
		
1717	1718	1719
		

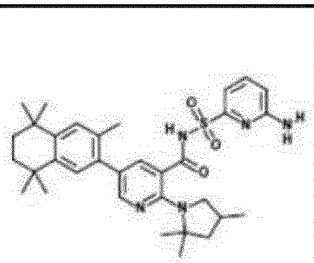
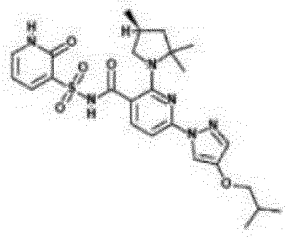
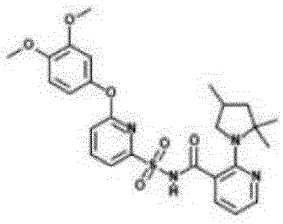
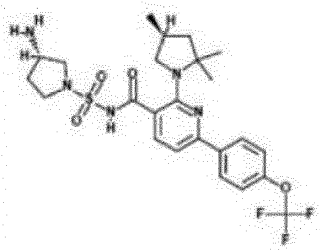
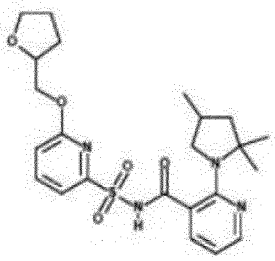
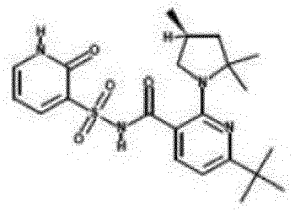
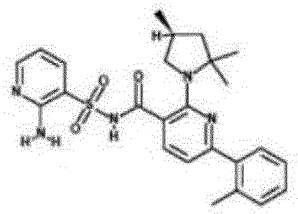
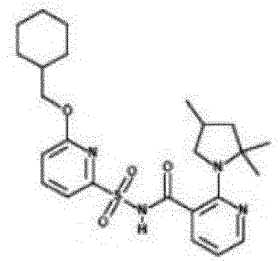
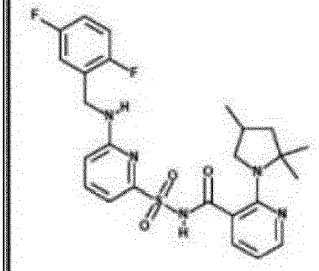
1720	1721	1722
		
	1724	1725
		
1726	1727	1728
		

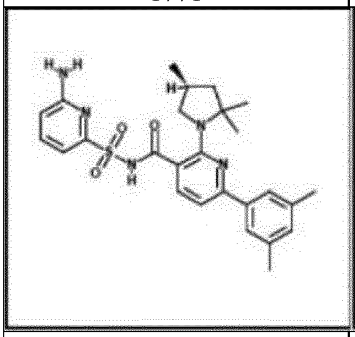
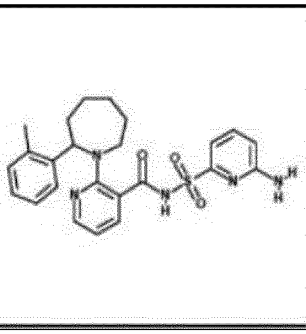
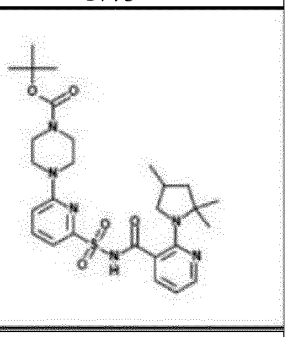
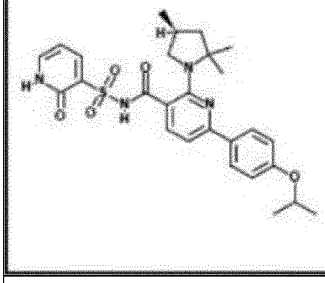
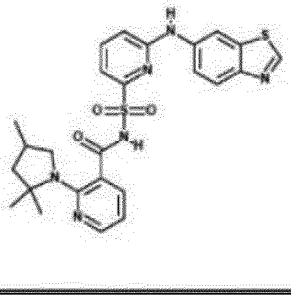
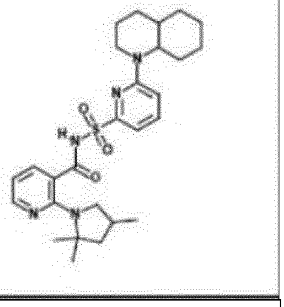
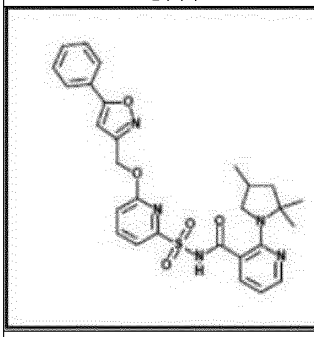
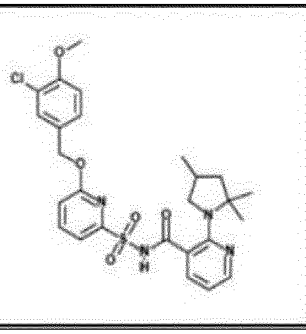
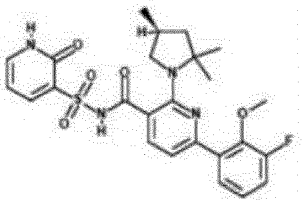
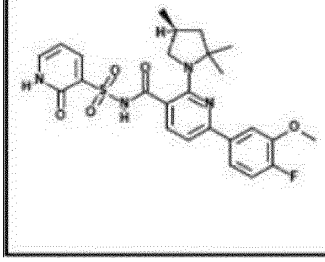
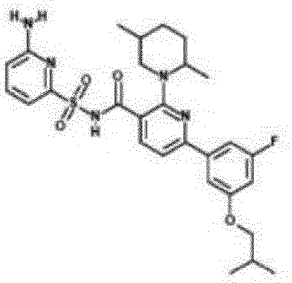
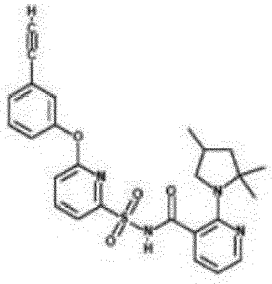
1729	1730	1731
		
1732	1733	1734
		
1735	1736	1737
		
1738	1739	1740
		

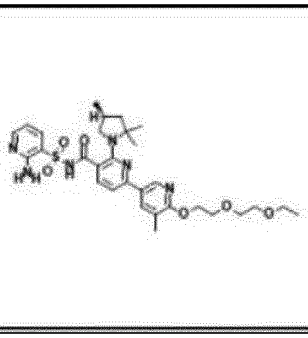
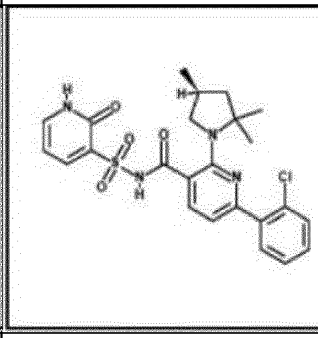
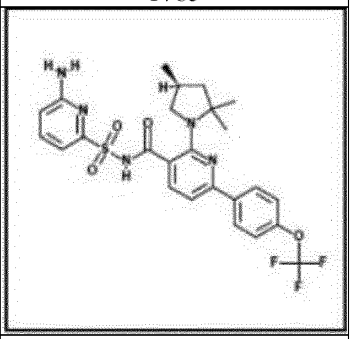
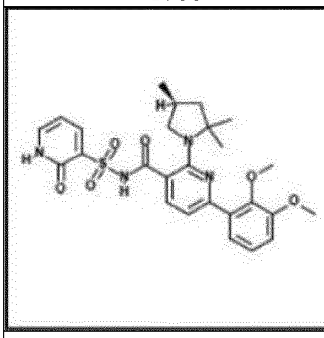
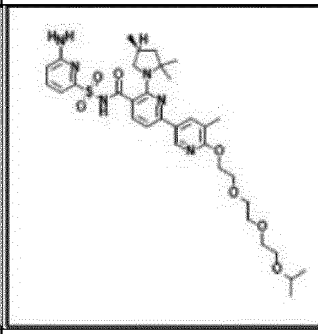
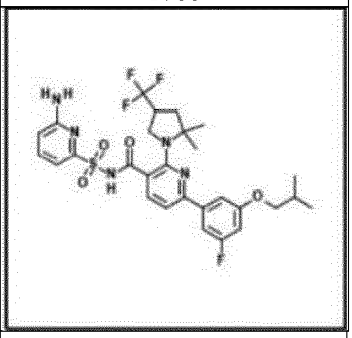
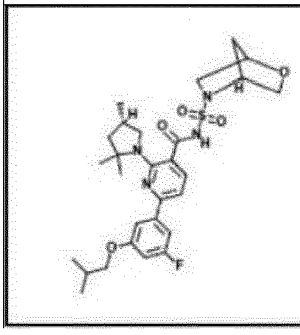
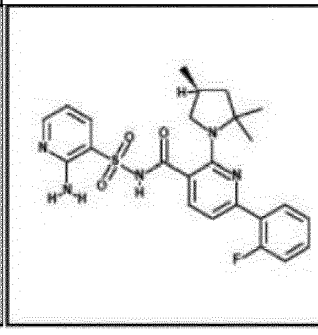
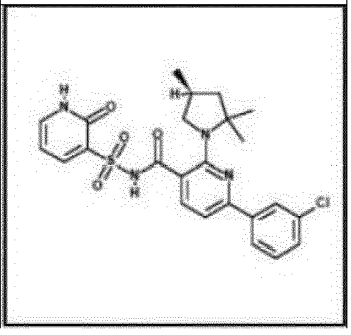
1741	1742	1743
		
1744	1745	1746
		
1747	1748	1749
		

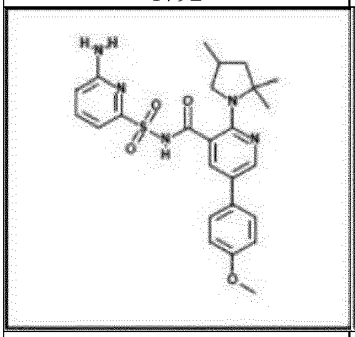
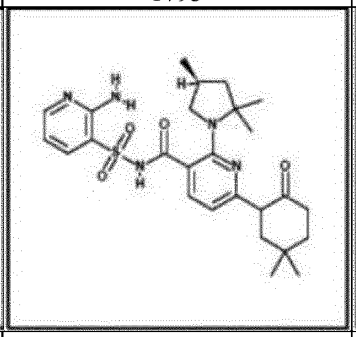
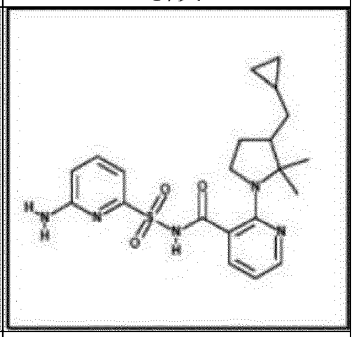
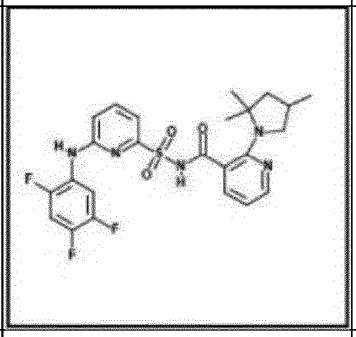
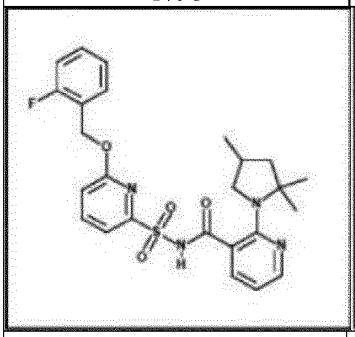
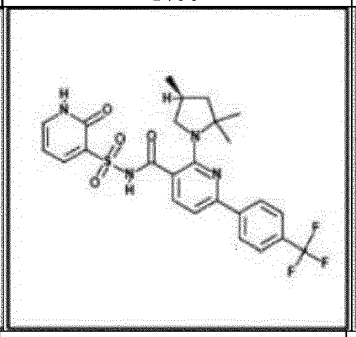
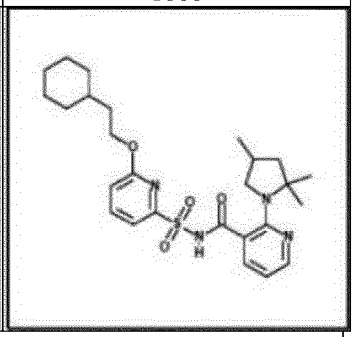
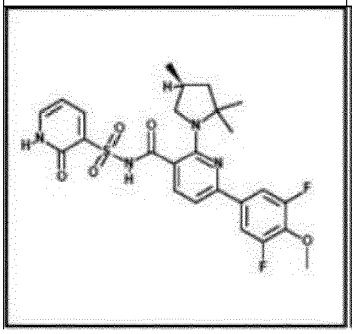
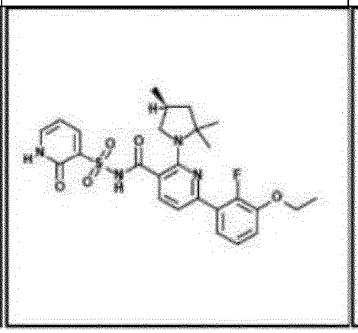
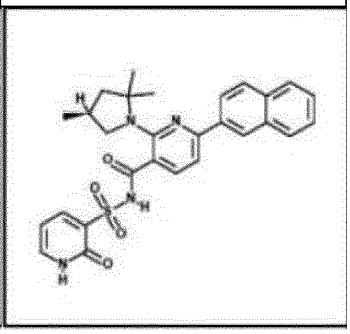
Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

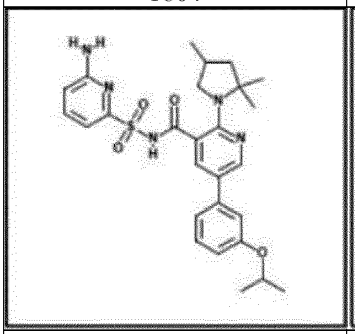
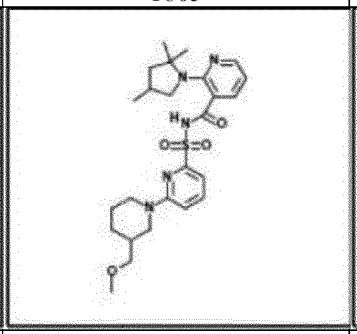
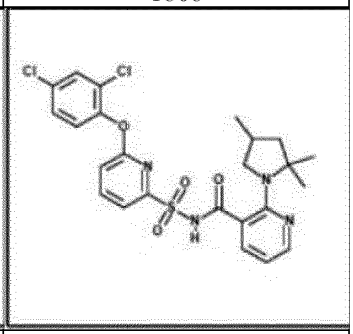
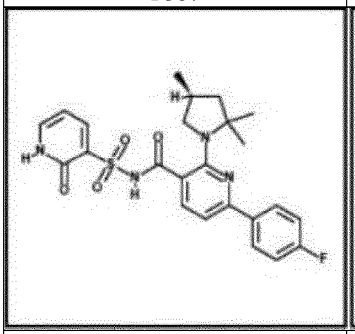
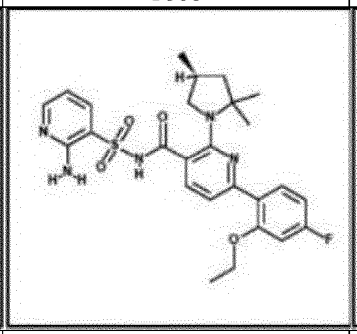
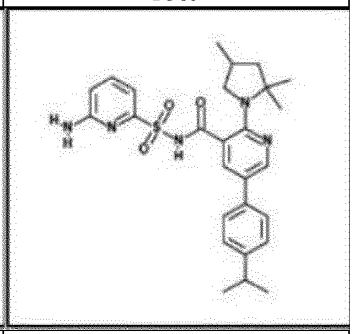
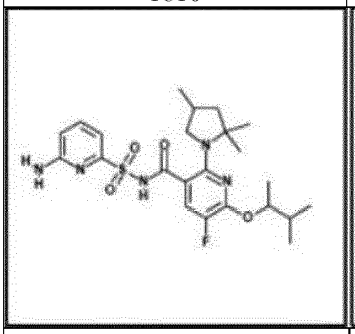
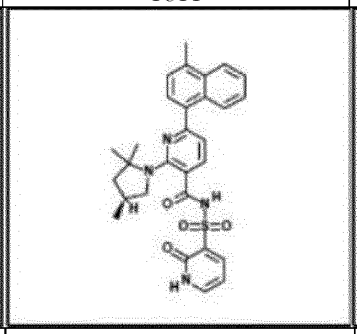
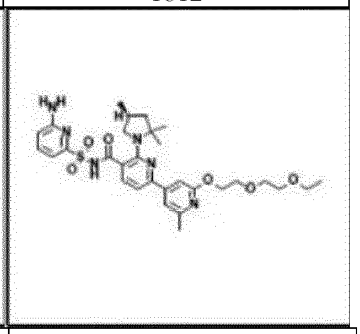
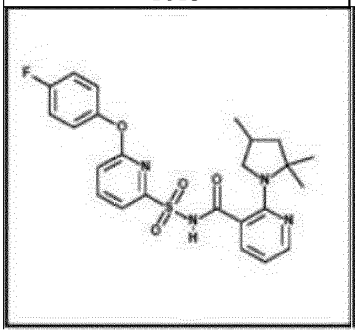
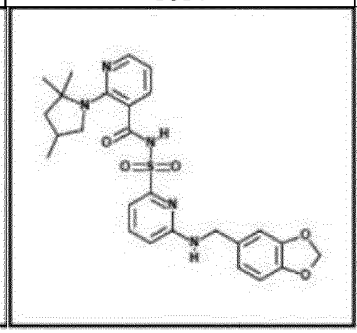
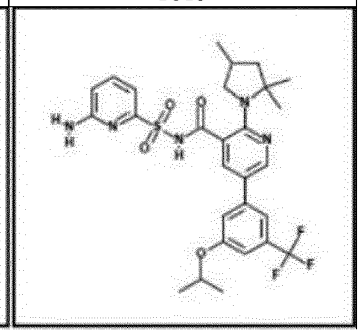
1750	1751	1752
		
1753	1754	1755
		
1756	1757	1758
		

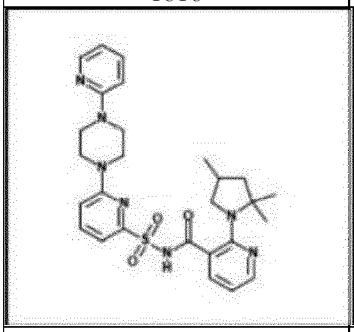
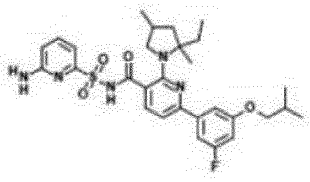
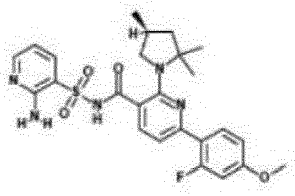
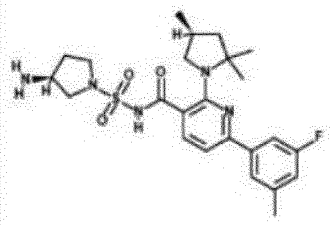
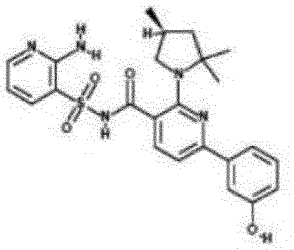
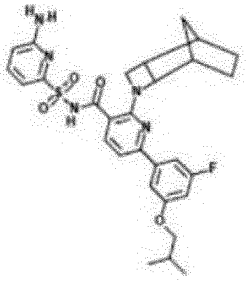
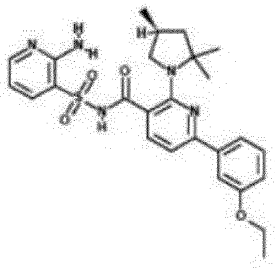
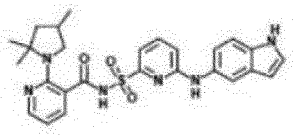
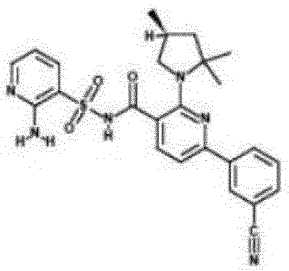
1759	1760	1761
		
	1763	1764
		
1765	1766	1767
		
		1770
		

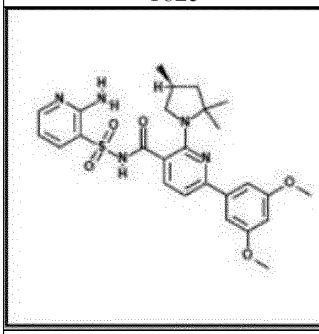
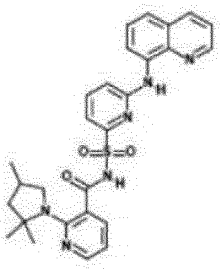
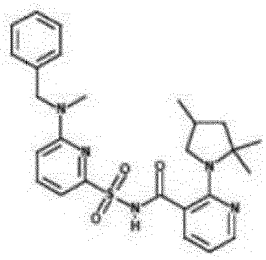
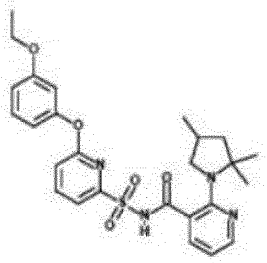
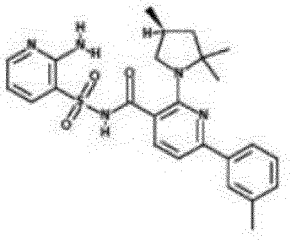
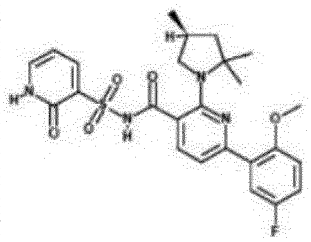
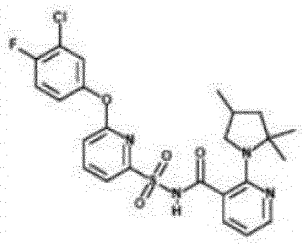
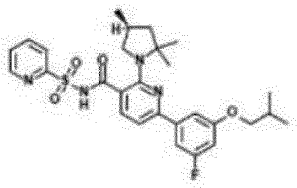
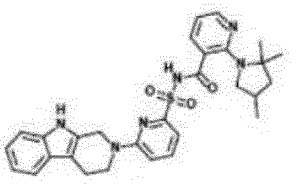
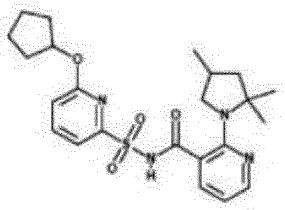
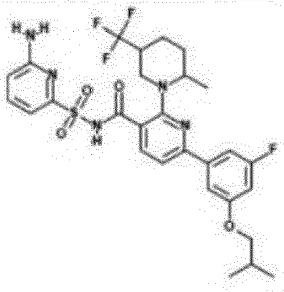
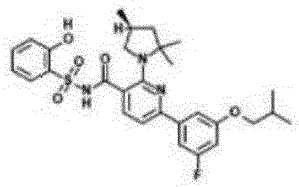
1771	1772	1773
		
1774	1775	1776
		
1777	1778	1779
		
1780	1781	1782
		

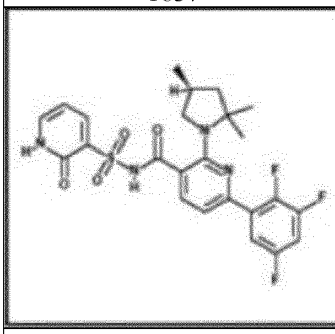
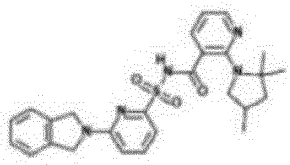
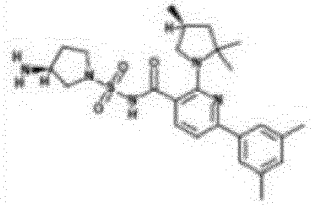
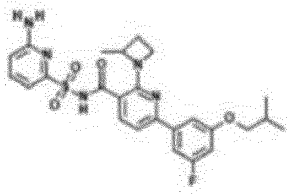
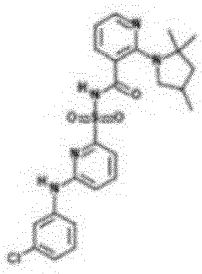
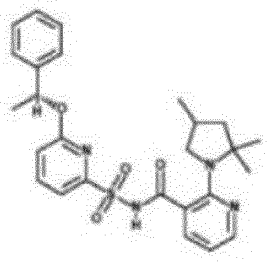
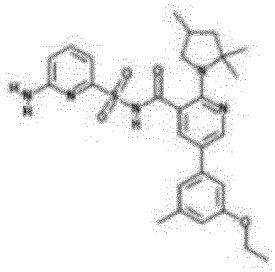
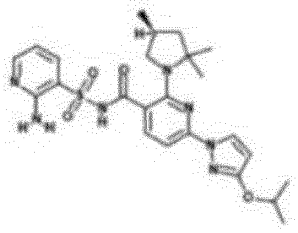
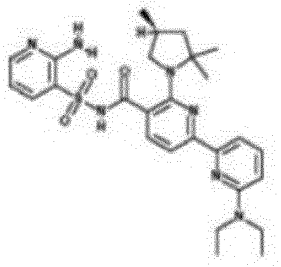
1783	1784	1785
		
1786	1787	1788
		
1789	1790	1791
		

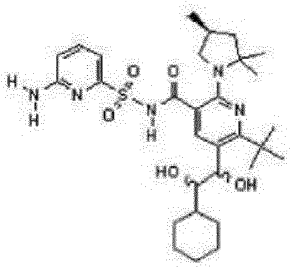
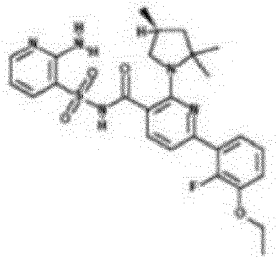
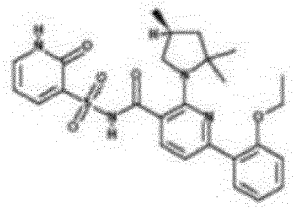
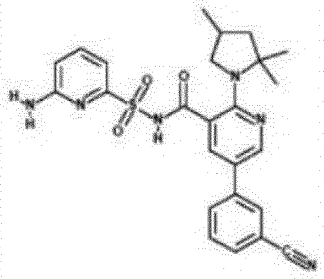
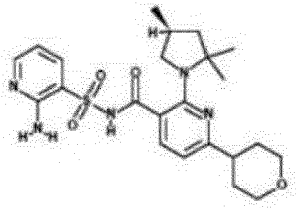
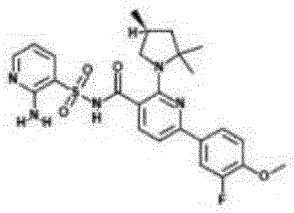
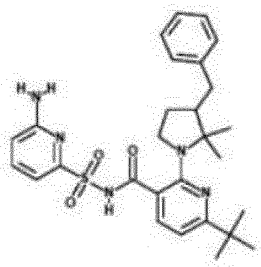
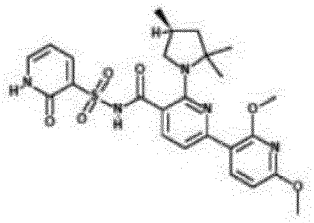
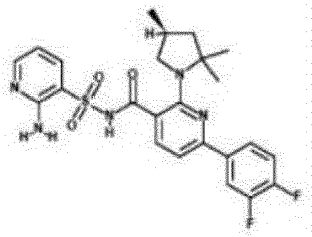
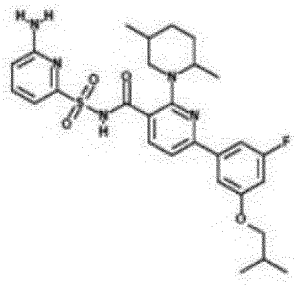
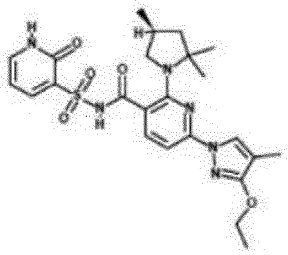
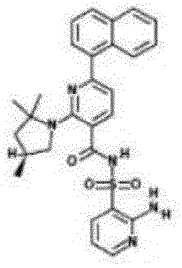
1792	1793	1794
		
	1796	
		
1798	1799	1800
		
1801	1802	1803
		

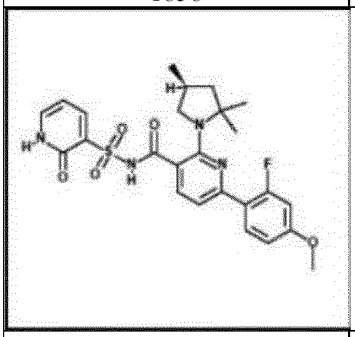
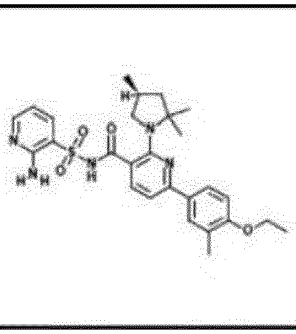
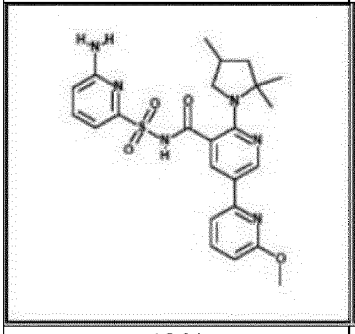
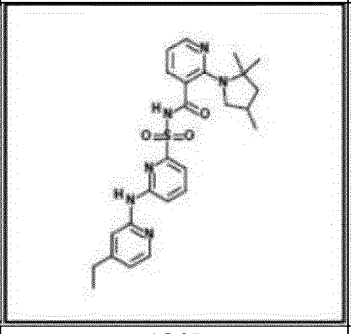
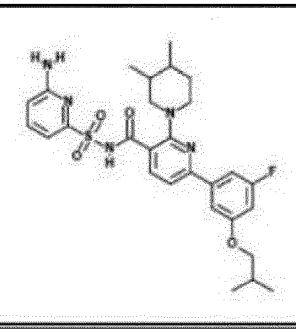
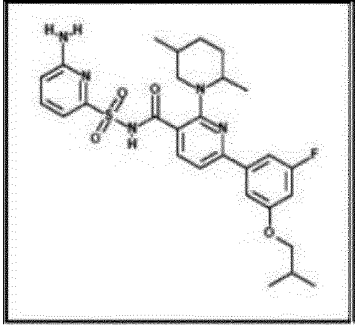
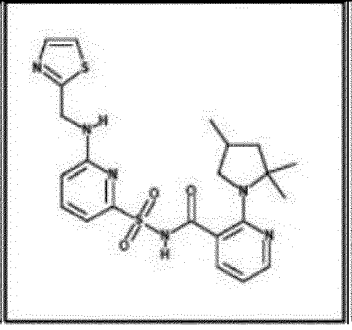
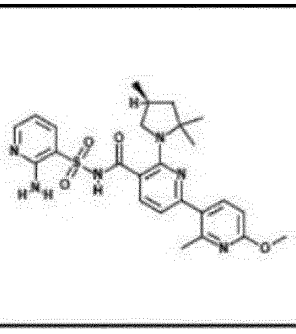
1804	1805	1806
		
1807	1808	1809
		
1810	1811	1812
		
1813	1814	1815
		

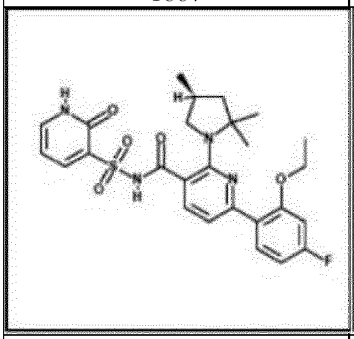
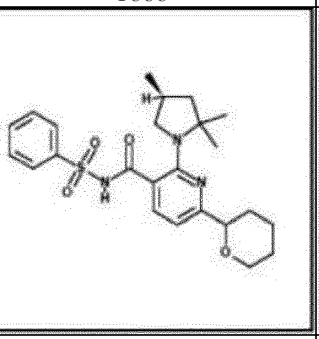
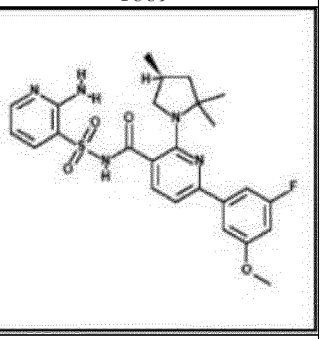
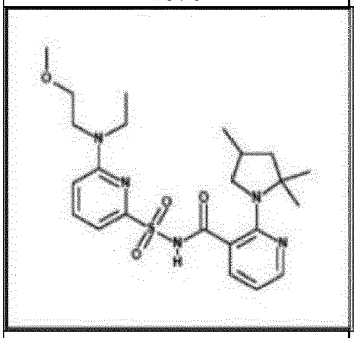
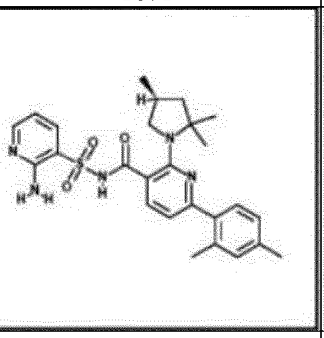
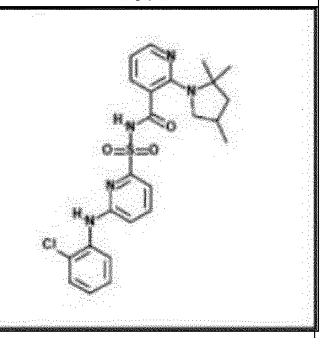
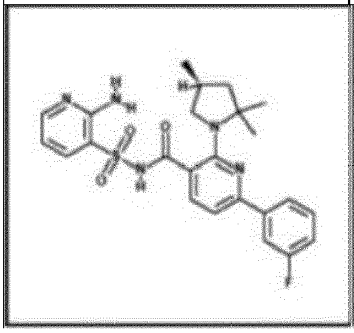
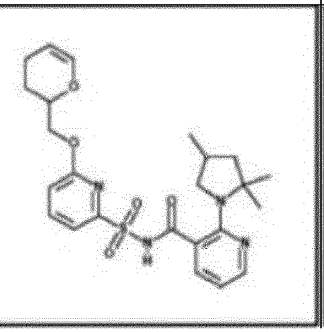
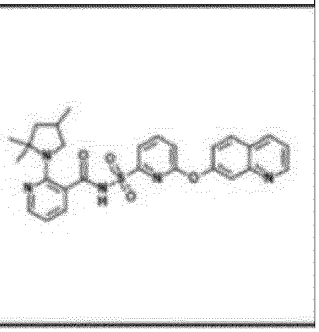
1816	1817	1818
		
1819	1820	1821
		
1822	1823	1824
		

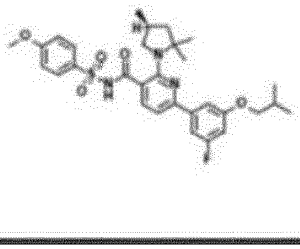
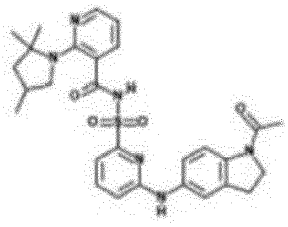
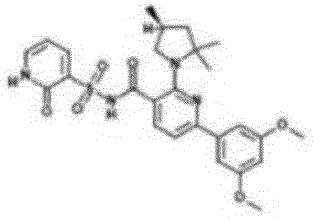
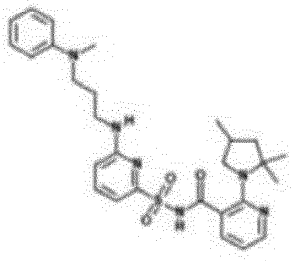
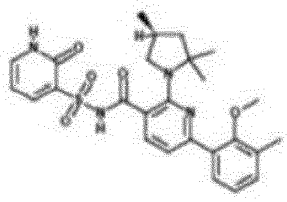
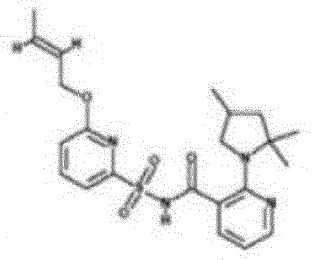
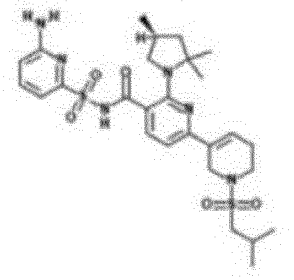
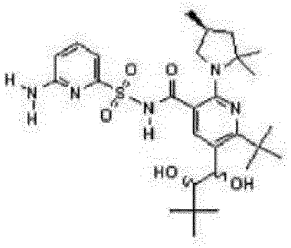
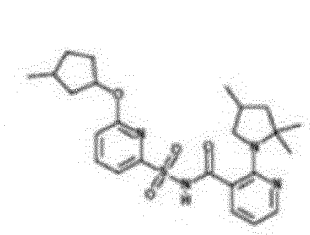
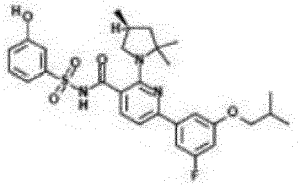
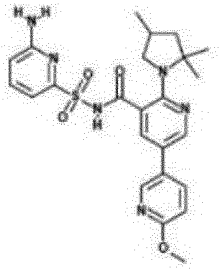
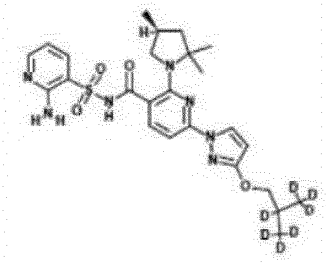
1825	1826	1827
		
1828	1829	1830
		
1831	1832	1833
		
1834	1835	1836
		

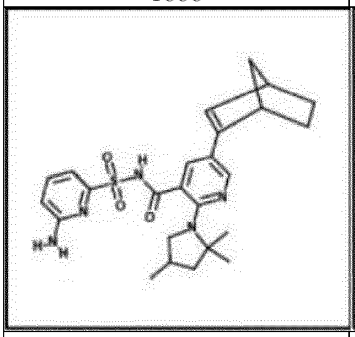
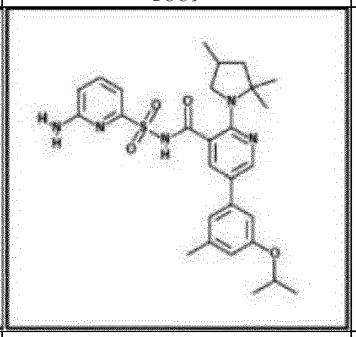
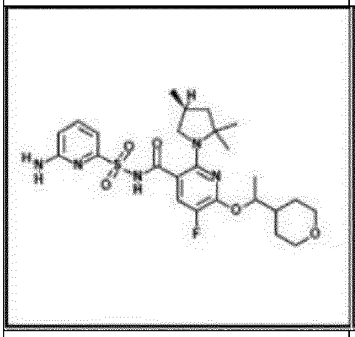
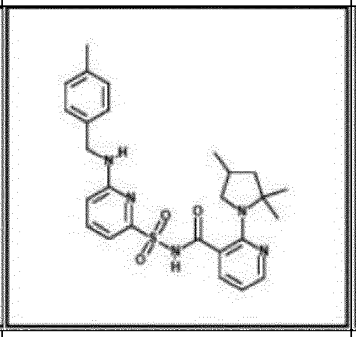
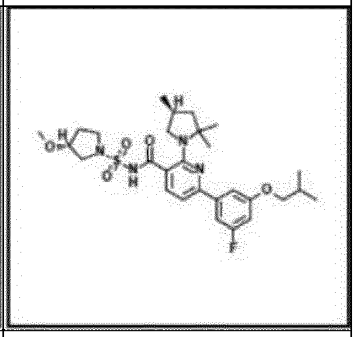
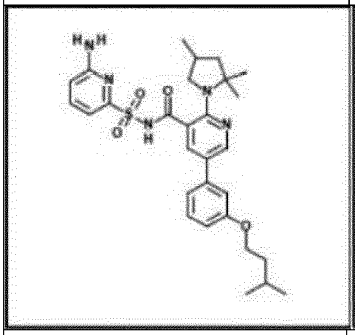
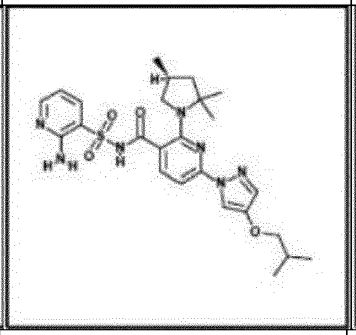
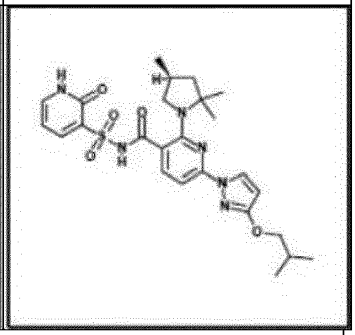
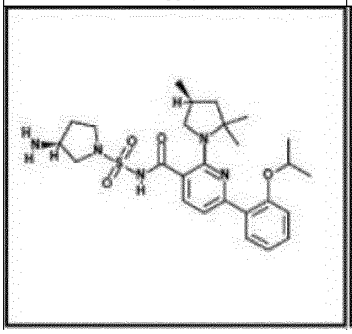
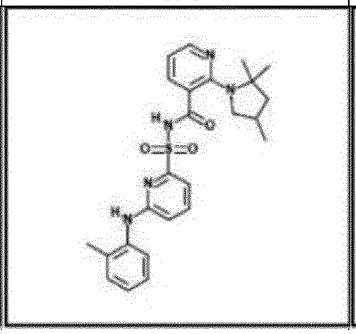
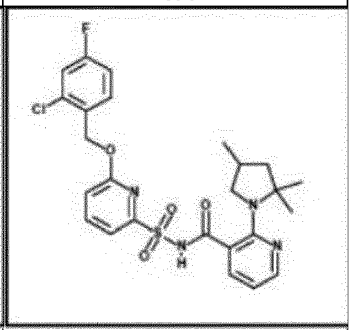
1837	1838	1839
		
1840	1841	1842
		
1843	1844	1845
		

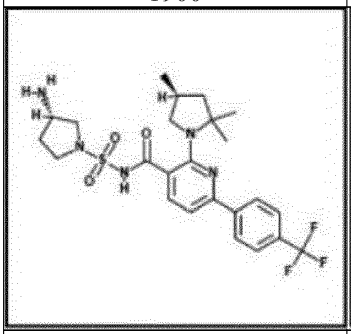
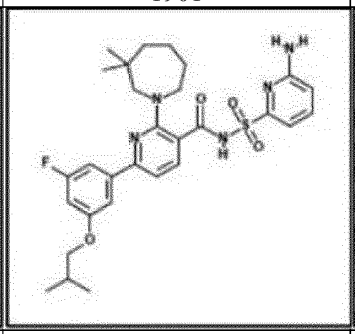
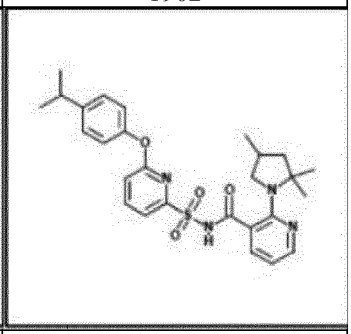
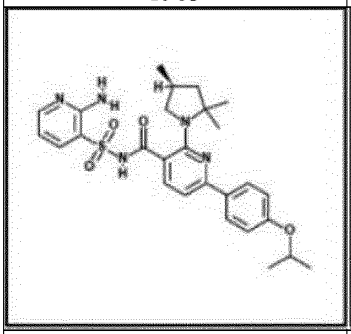
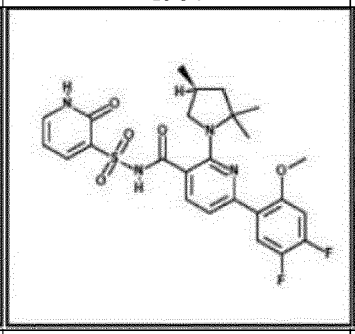
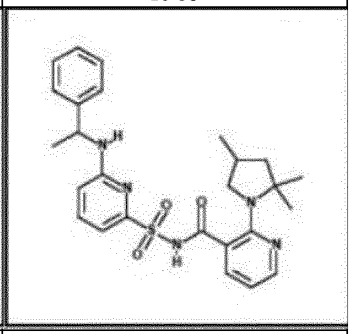
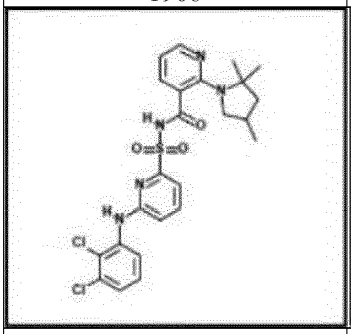
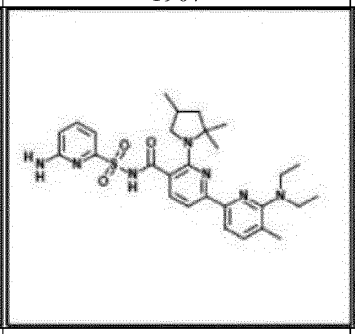
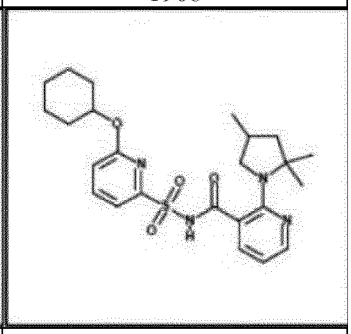
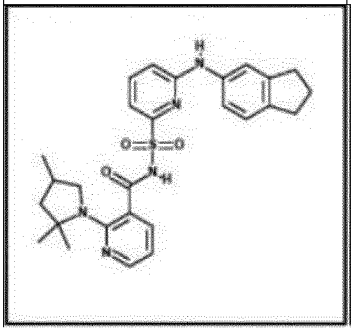
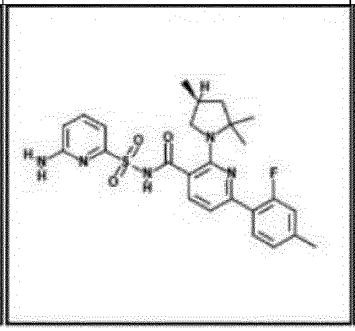
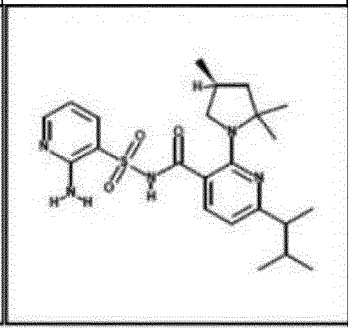
1846	1847	1848
		
1849	1850	1851
		
1852	1853	1854
		
1855	1856	1857
		

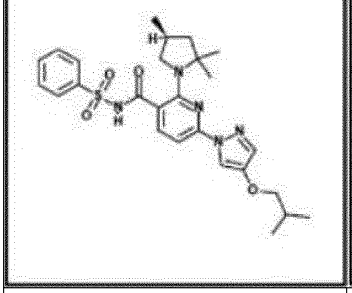
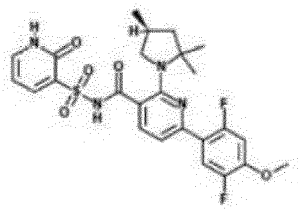
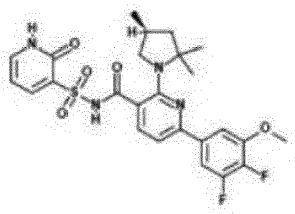
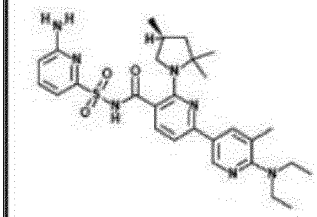
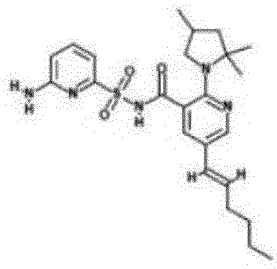
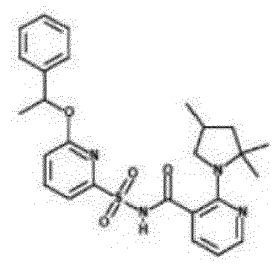
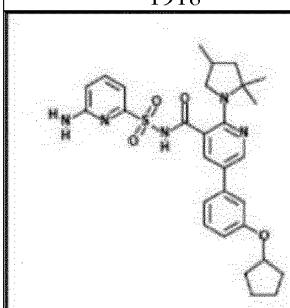
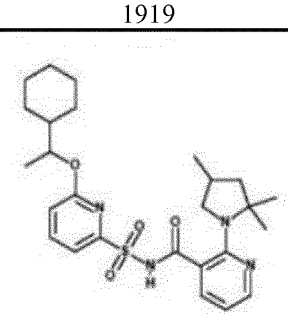
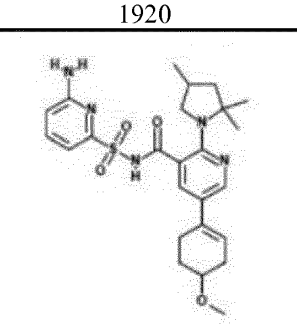
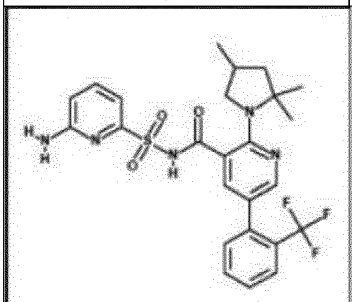
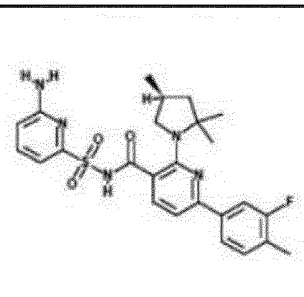
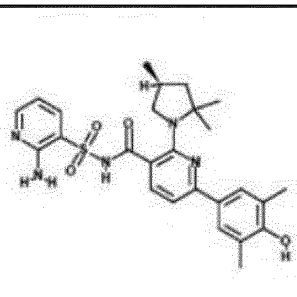
1858		1860
		
1861	1862	1863
		
1864	1865	1866
		

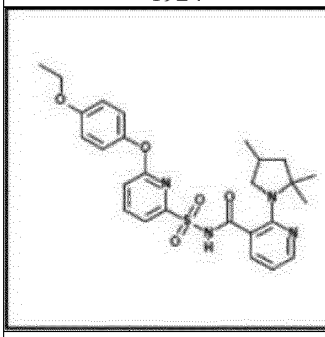
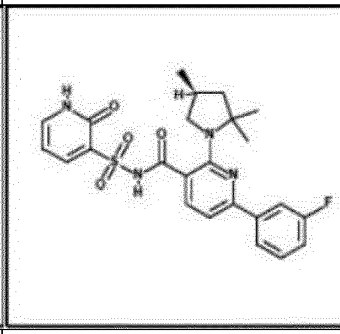
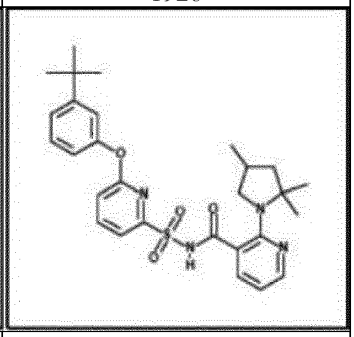
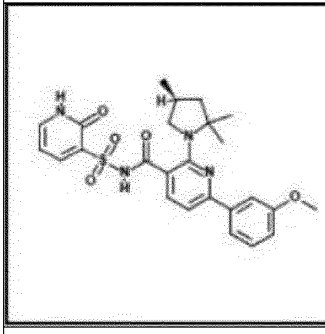
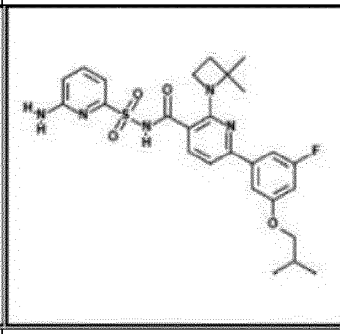
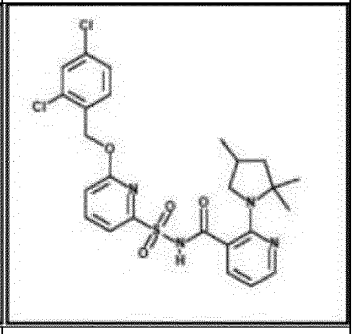
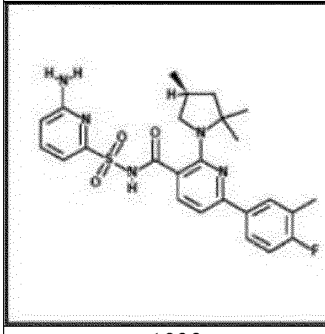
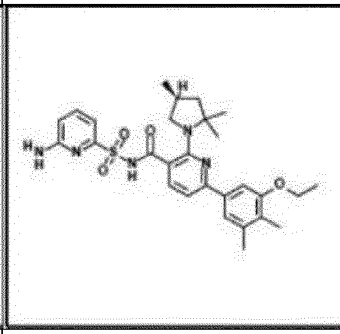
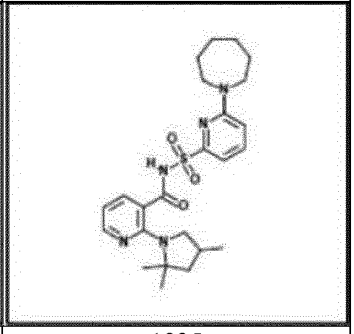
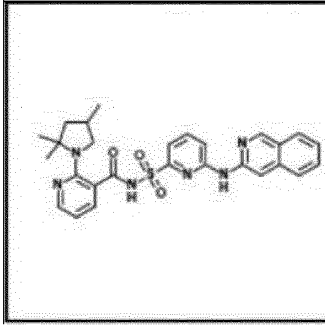
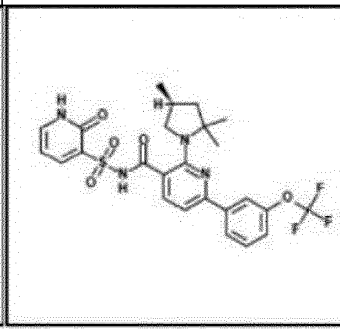
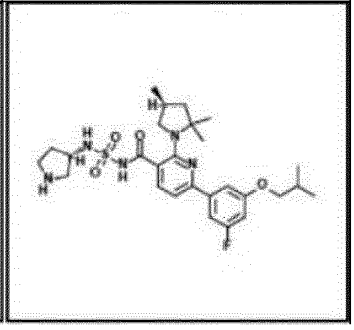
1867	1868	1869
		
1870	1871	1872
		
1873	1874	1875
		

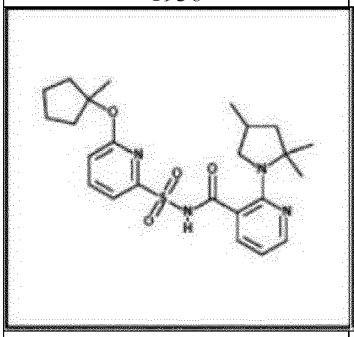
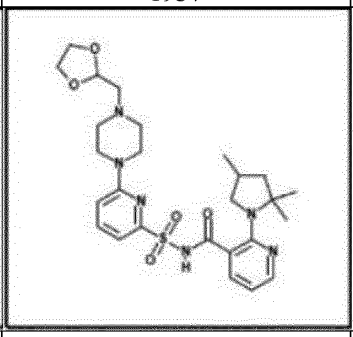
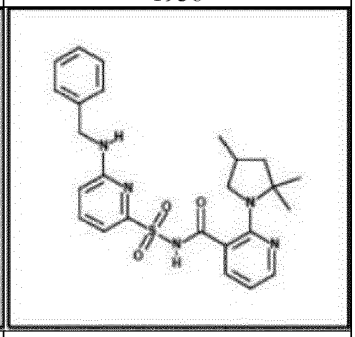
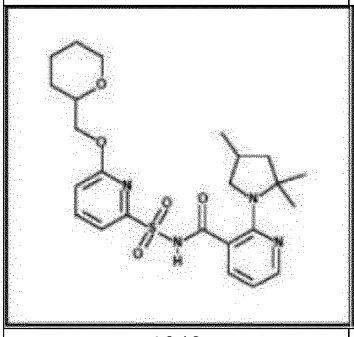
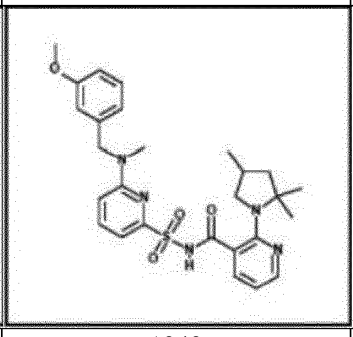
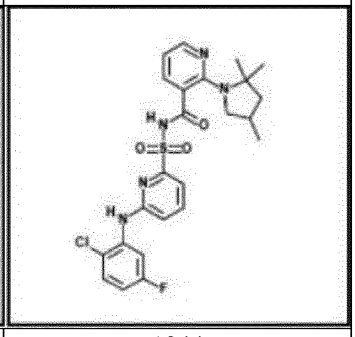
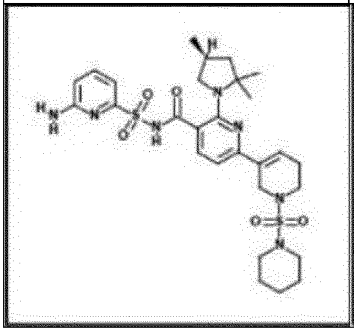
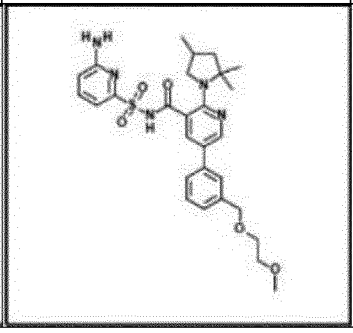
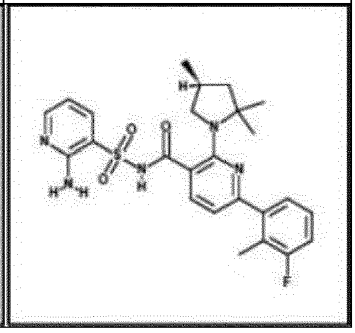
1876	1877	1878
		
1879	1880	1881
		
1882	1883	1884
		
1885	1886	1887
		

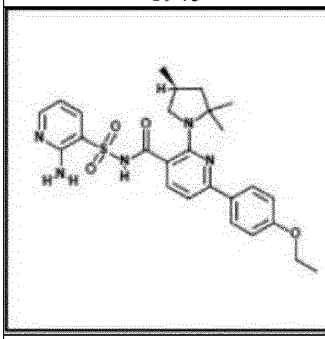
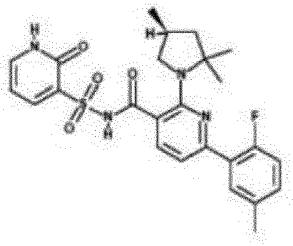
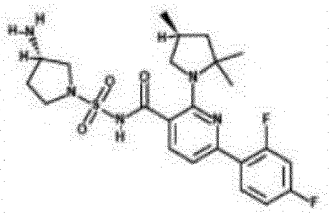
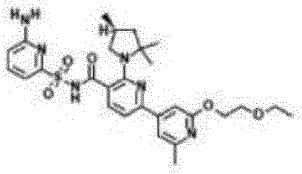
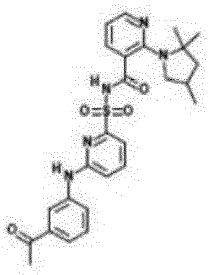
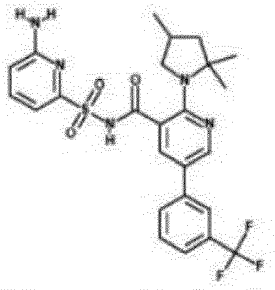
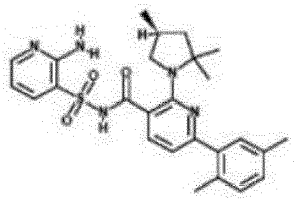
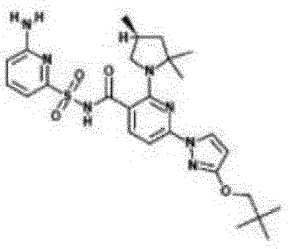
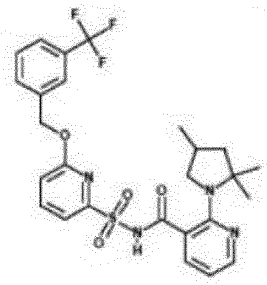
1888	1889	
		
1891	1892	1893
		
1894	1895	1896
		
1897	1898	1899
		

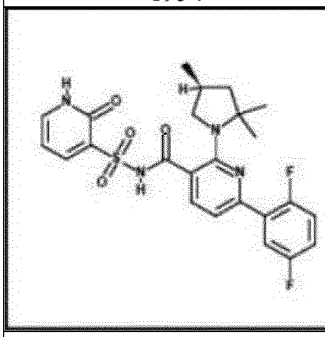
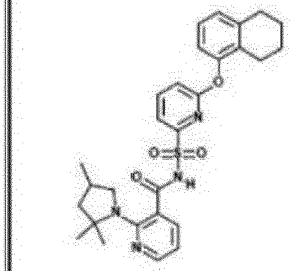
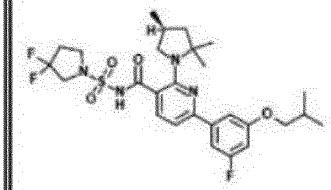
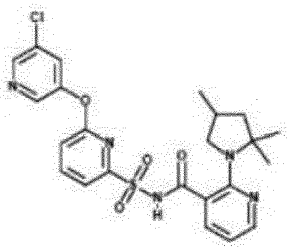
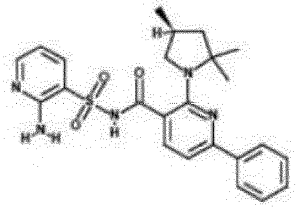
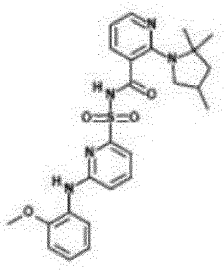
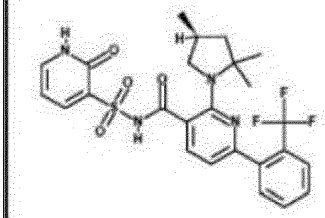
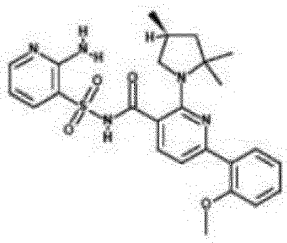
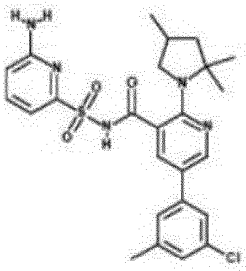
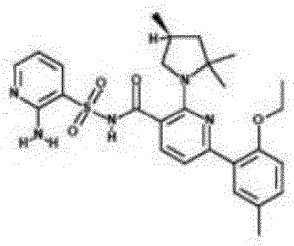
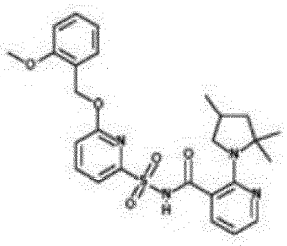
1900	1901	1902
		
1903	1904	1905
		
1906	1907	1908
		
1909	1910	1911
		

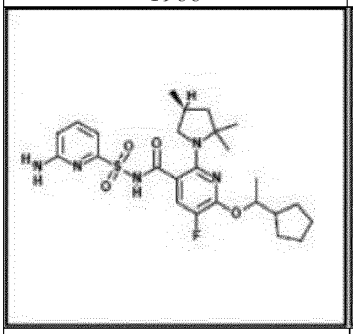
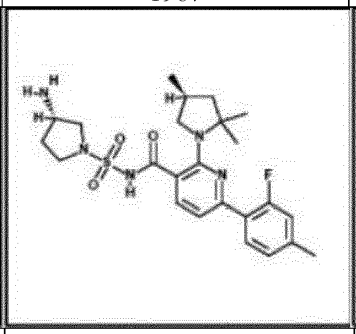
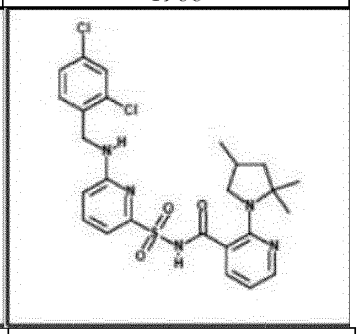
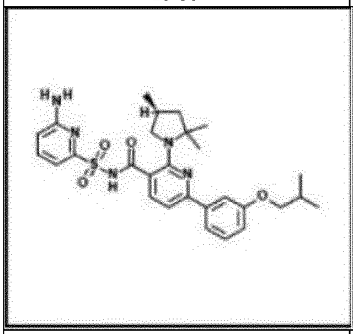
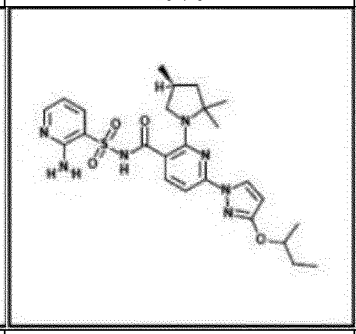
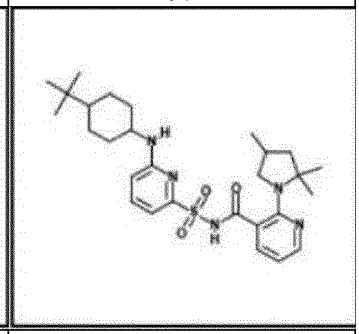
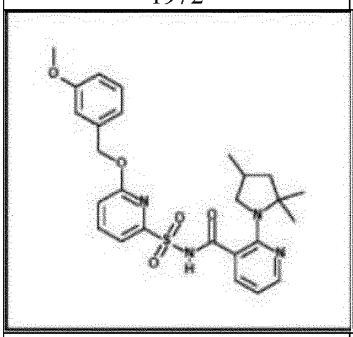
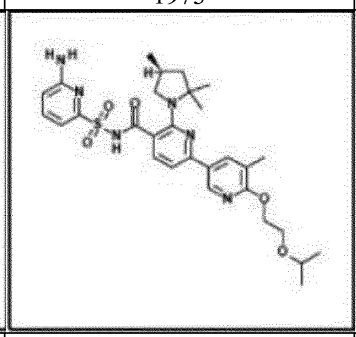
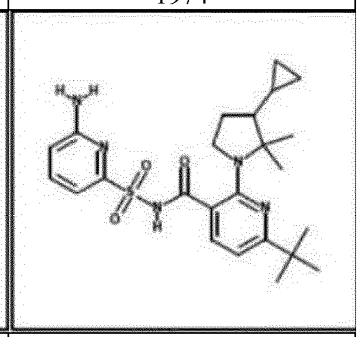
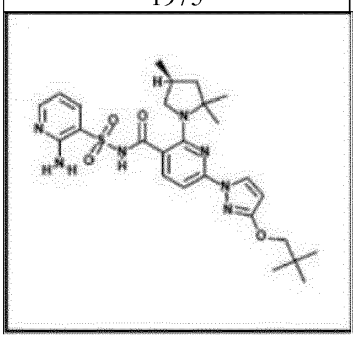
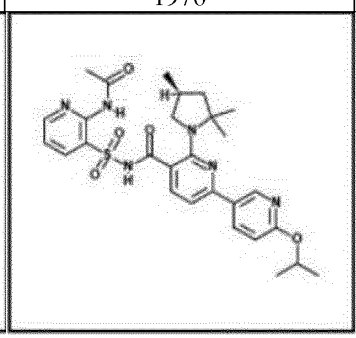
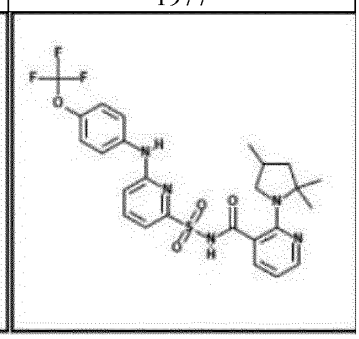
1912	1913	1914
		
1915	1916	1917
		
1918	1919	1920
		
1921	1922	1923
		

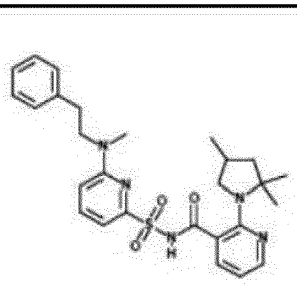
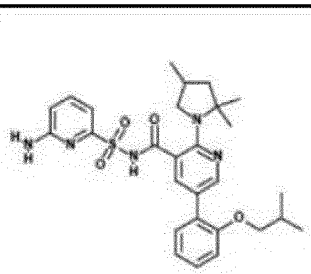
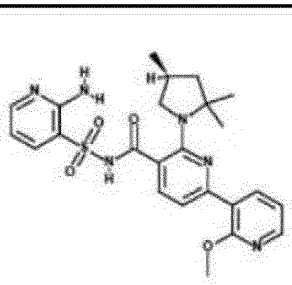
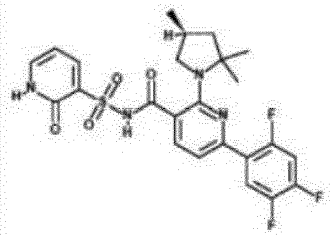
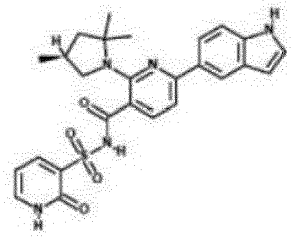
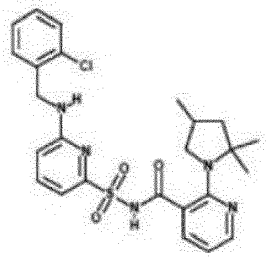
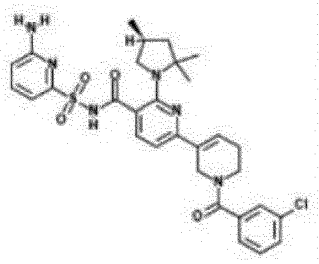
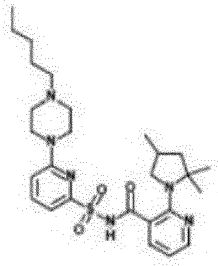
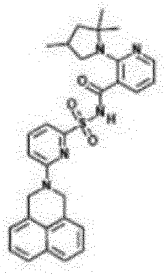
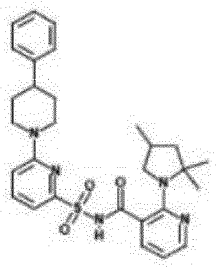
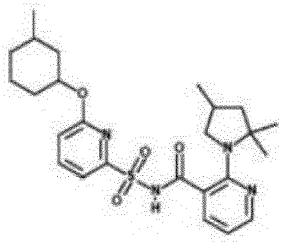
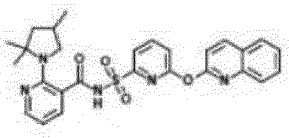
1924	1925	1926
		
1927	1928	1929
		
1930	1931	1932
		
1933	1934	1935
		

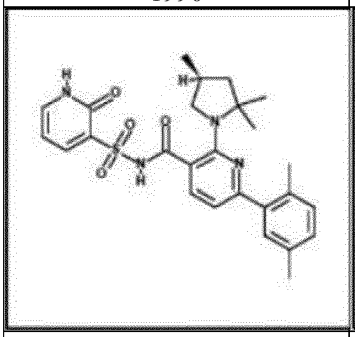
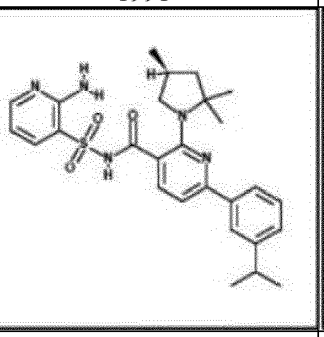
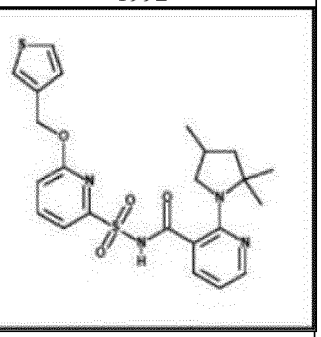
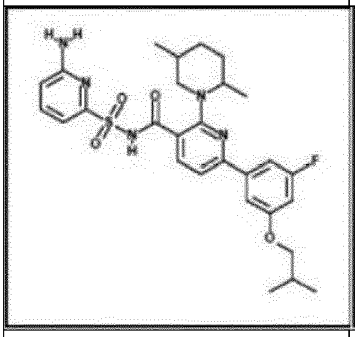
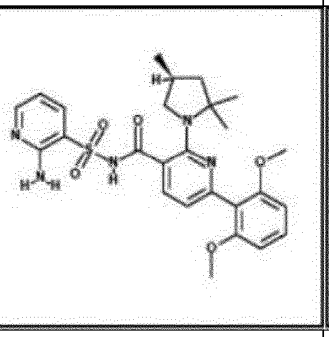
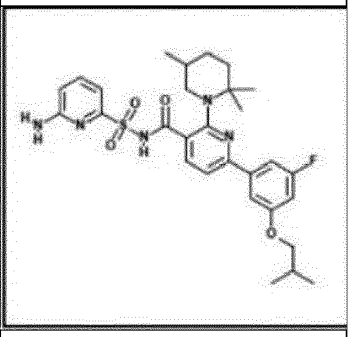
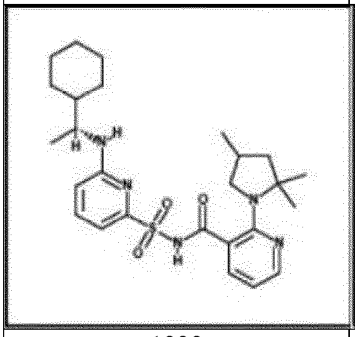
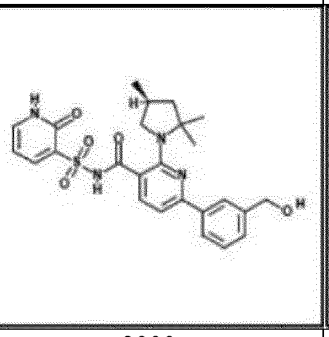
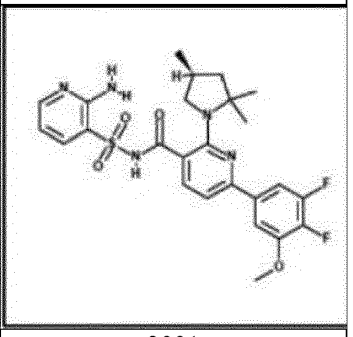
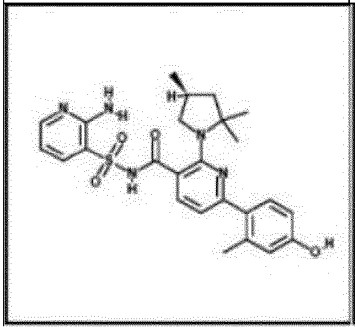
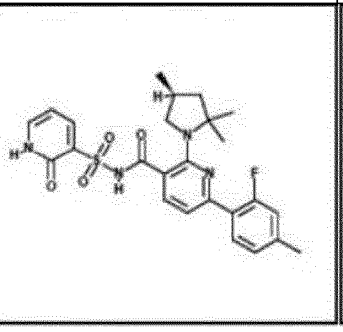
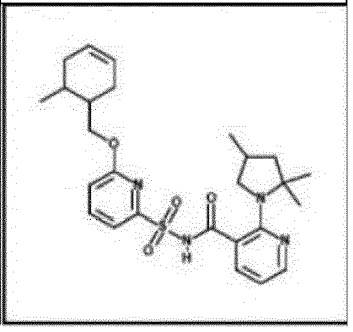
1936	1937	1938
		
1939	1940	1941
		
1942	1943	1944
		

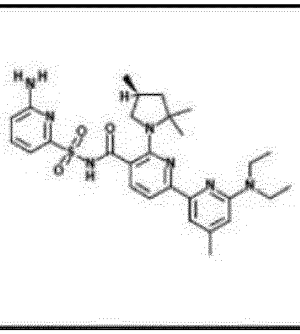
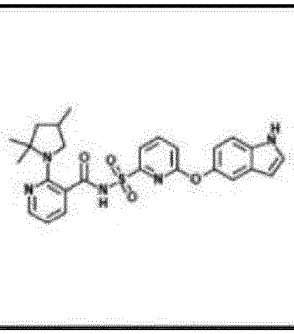
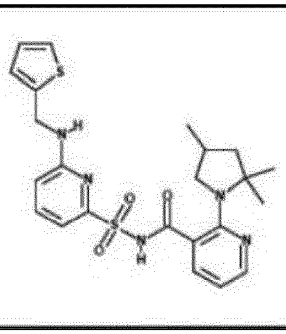
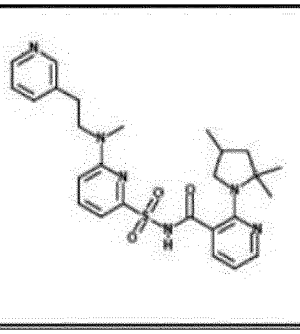
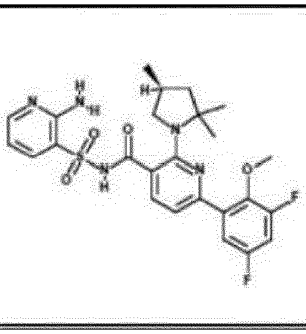
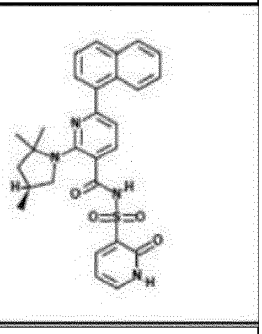
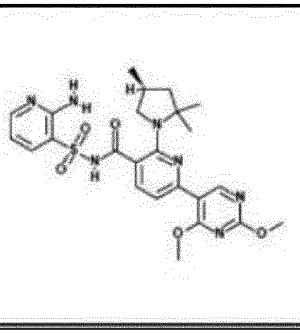
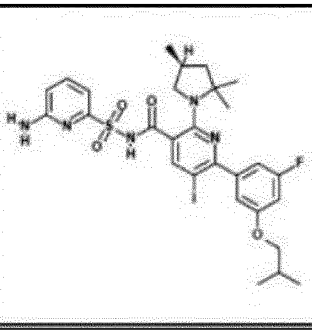
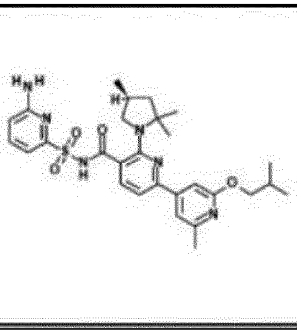
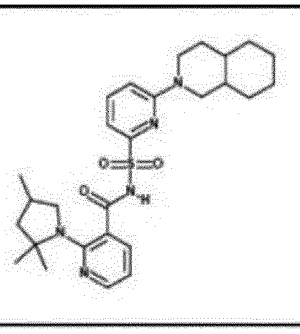
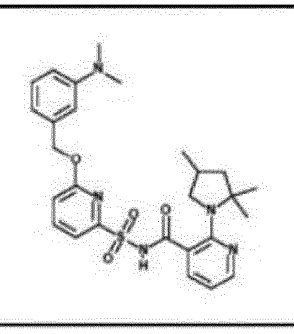
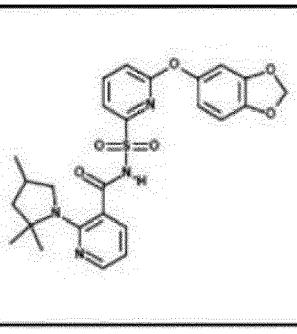
1945	1946	1947
		
1948	1949	1950
		
1951	1952	1953
		

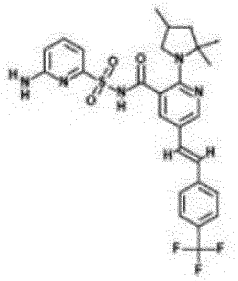
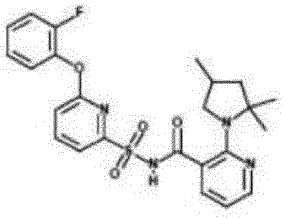
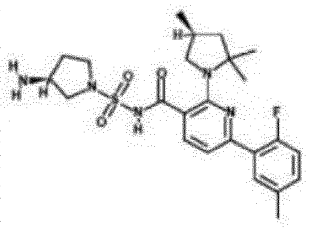
1954	1955	1956
		
1957	1958	1959
		
1960		1962
		
1963	1964	1965
		

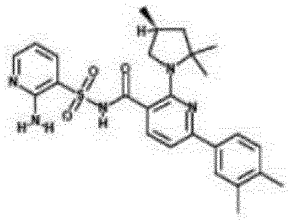
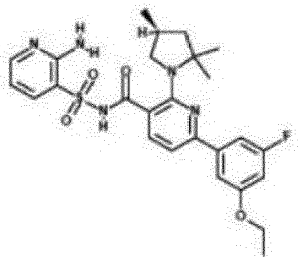
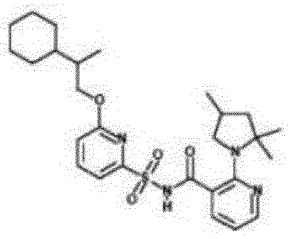
1966	1967	1968
		
1969	1970	1971
		
1972	1973	1974
		
1975	1976	1977
		

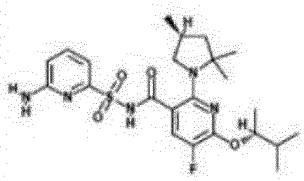
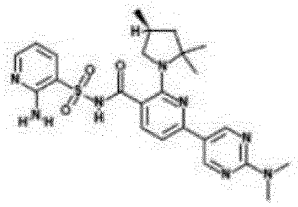
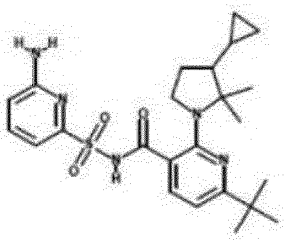
1978	1979	1980
		
1981	1982	1983
		
1984	1985	1986
		
1987	1988	1989
		

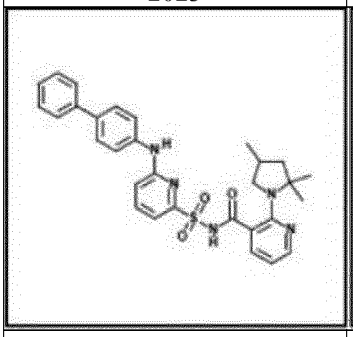
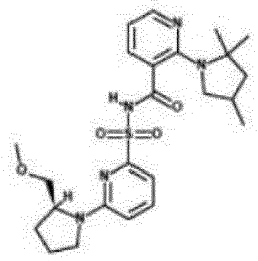
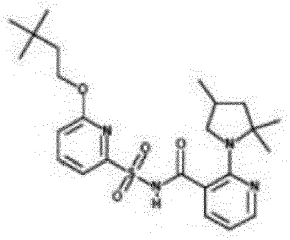
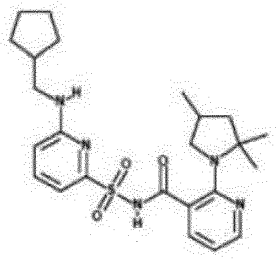
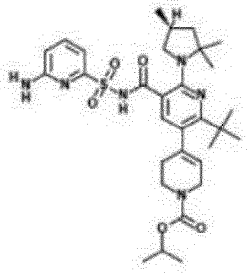
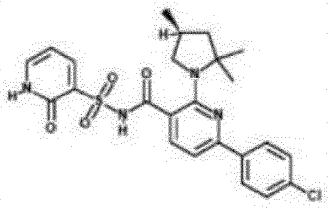
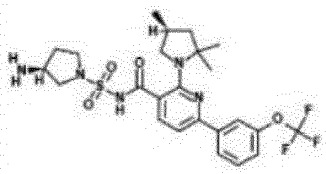
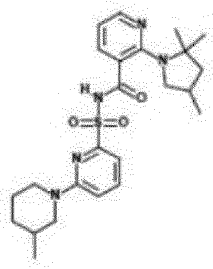
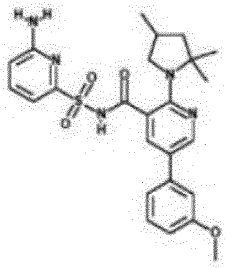
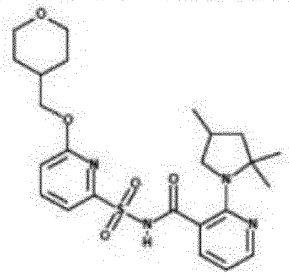
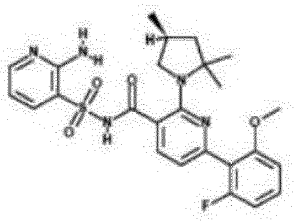
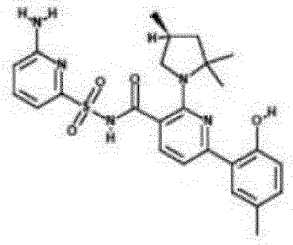
1990	1991	1992
		
1993	1994	1995
		
1996	1997	1998
		
1999	2000	2001
		

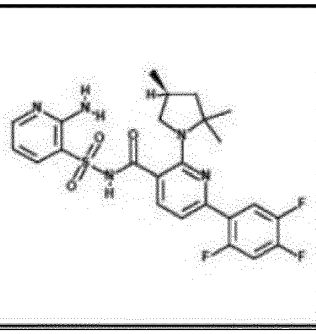
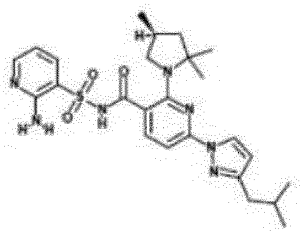
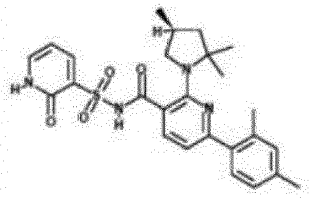
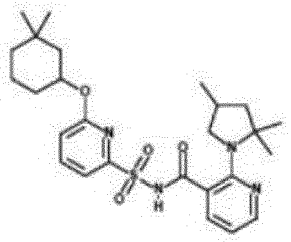
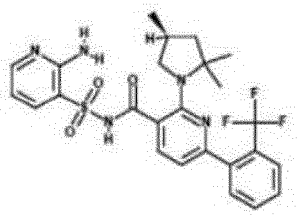
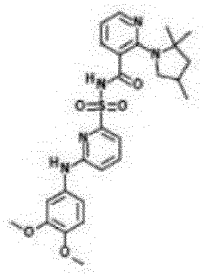
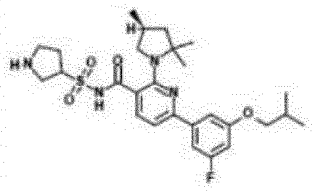
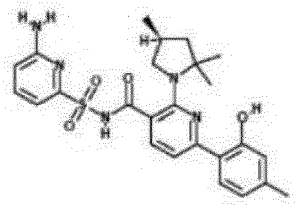
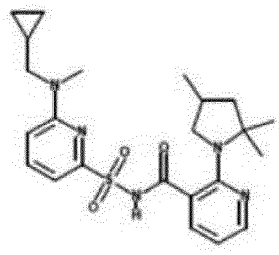
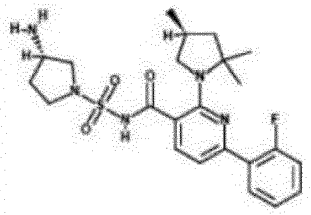
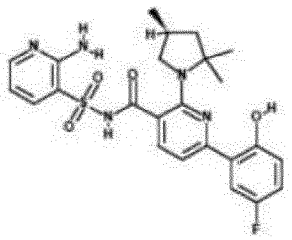
2002	2003	2004
		
2005	2006	2007
		
2008	2009	2010
		
2011	2012	2013
		

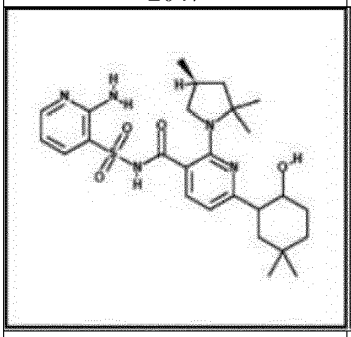
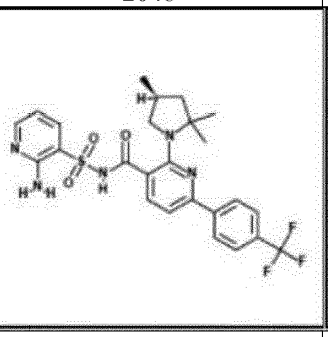
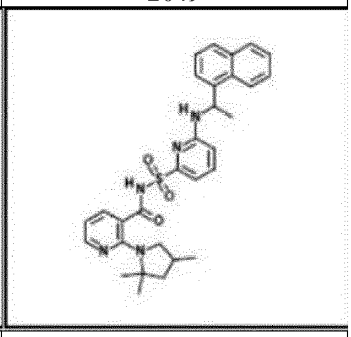
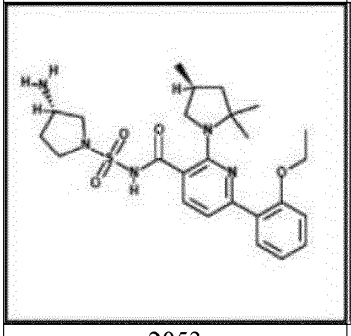
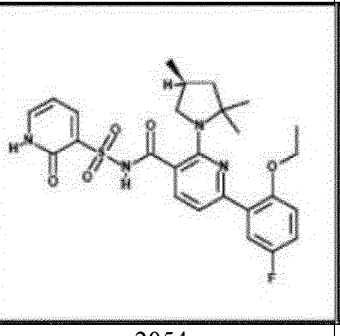
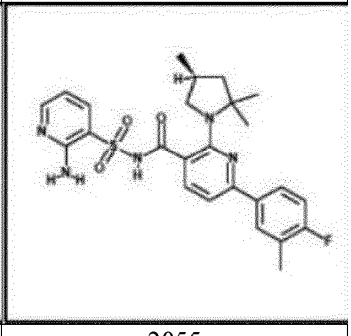
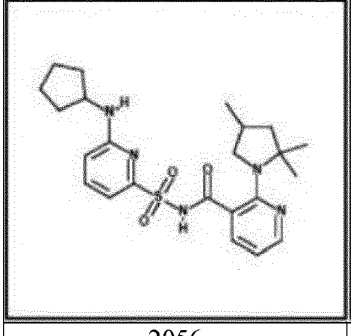
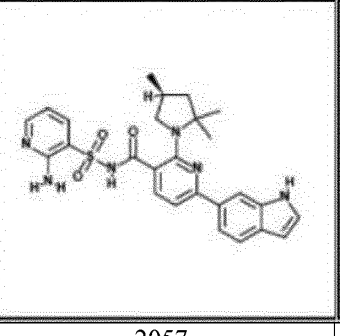
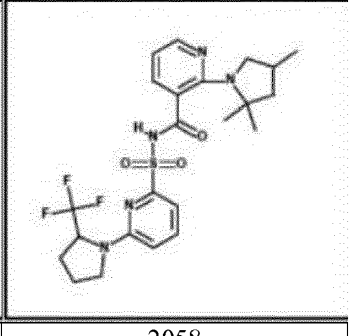
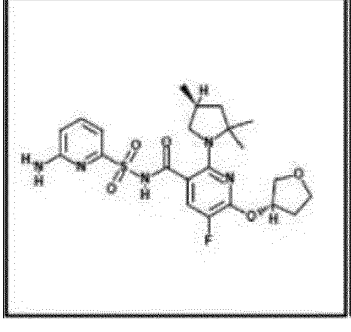
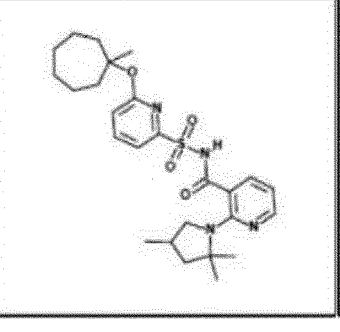
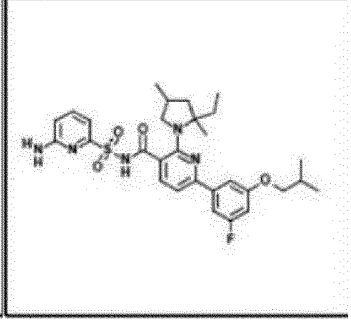
2014	2015	2016
		

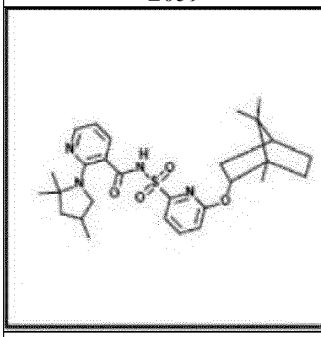
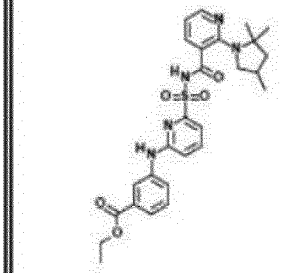
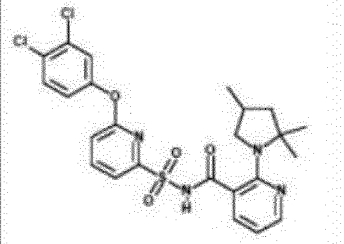
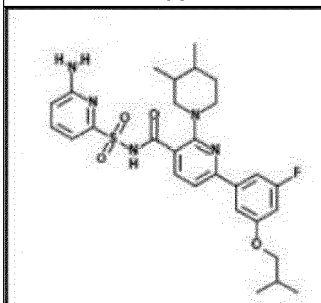
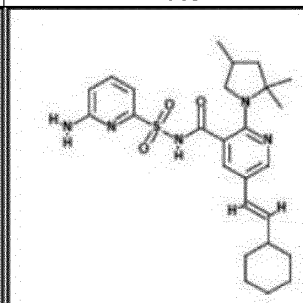
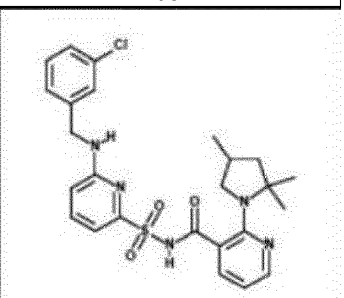
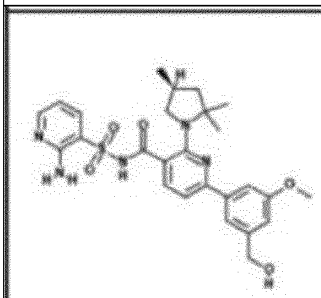
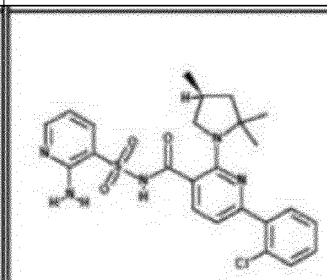
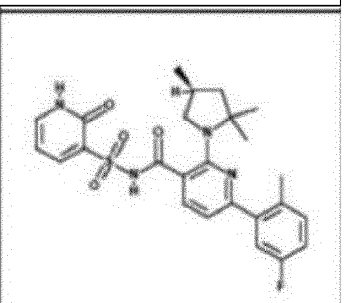
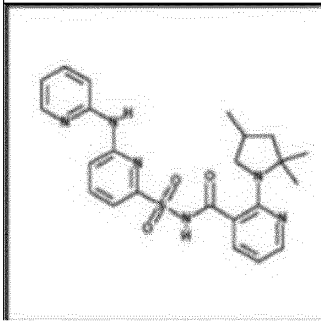
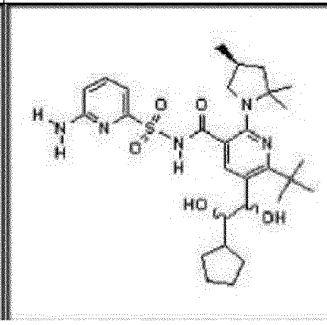
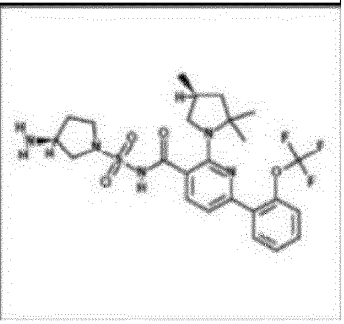
2017	2018	2019
		

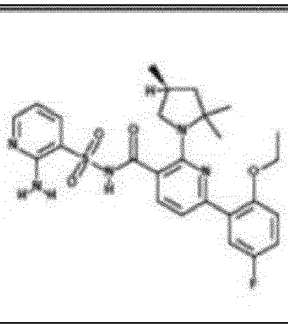
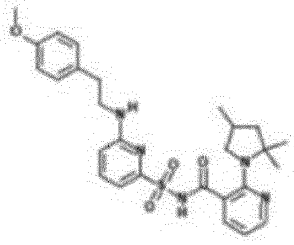
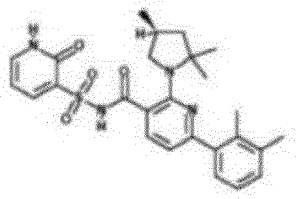
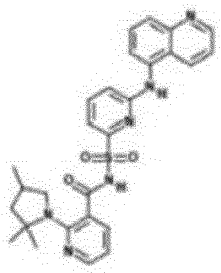
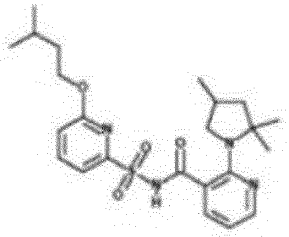
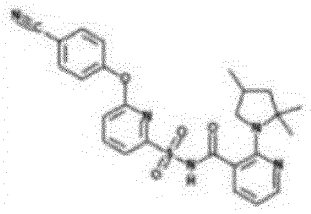
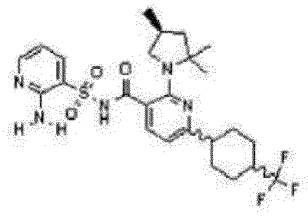
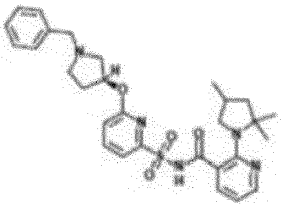
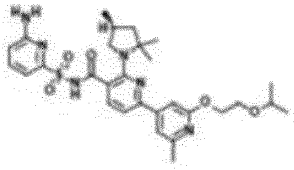
2020	2021	2022
		

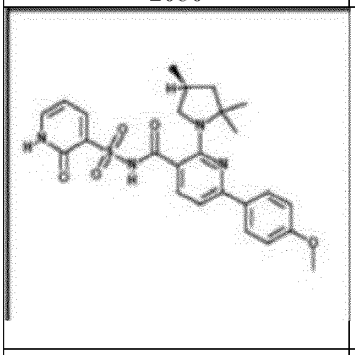
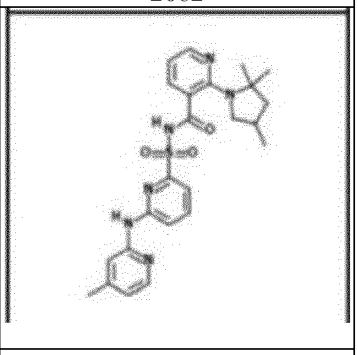
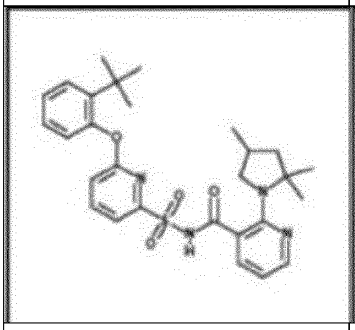
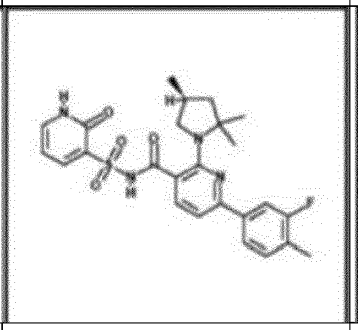
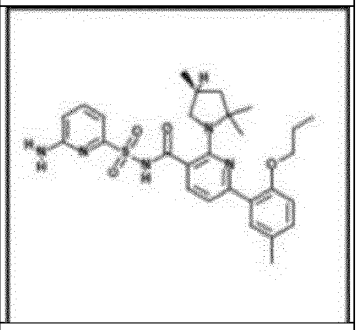
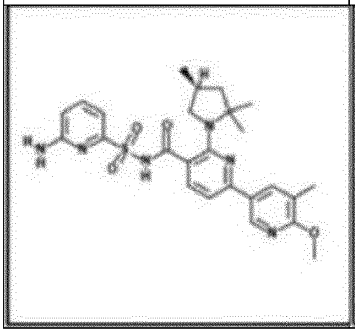
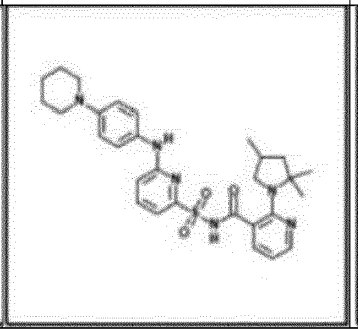
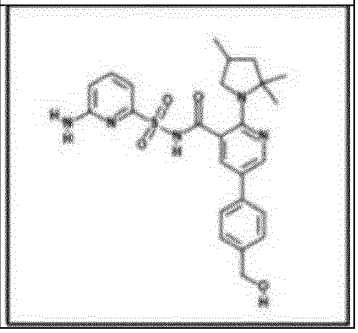
2023	2024	2025
		
2026	2027	2028
		
2029	2030	2031
		
2032	2033	2034
		

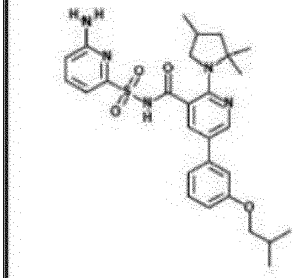
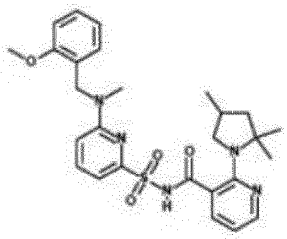
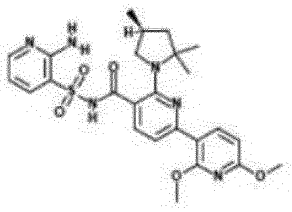
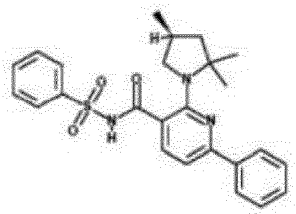
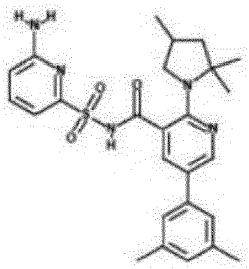
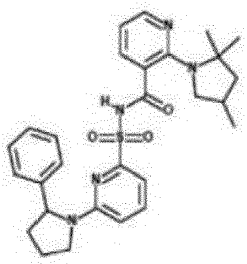
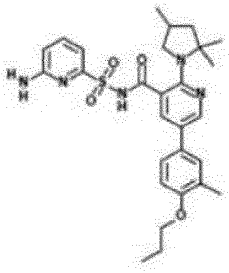
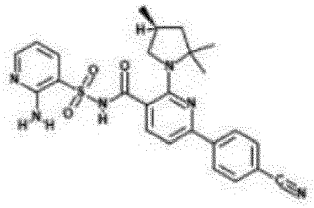
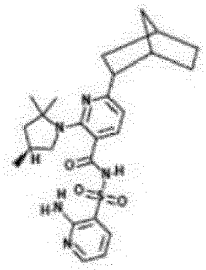
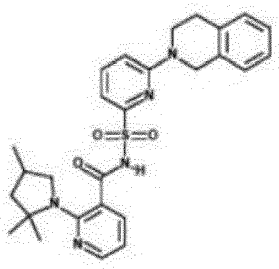
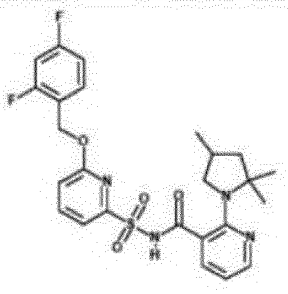
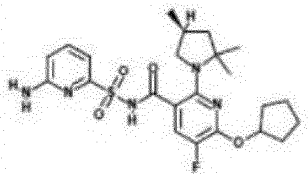
2035	2036	2037
		
2038		2040
		
2041	2042	2043
		
2044	2045	2046
		

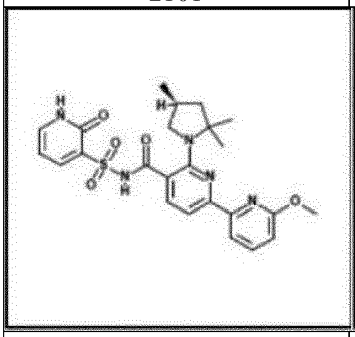
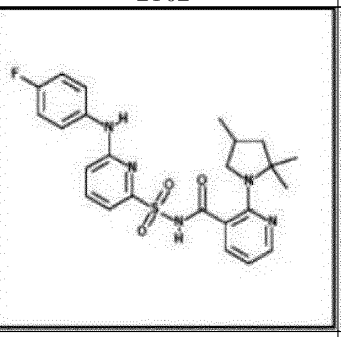
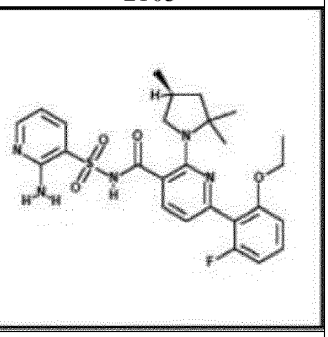
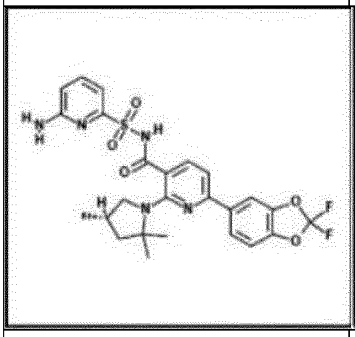
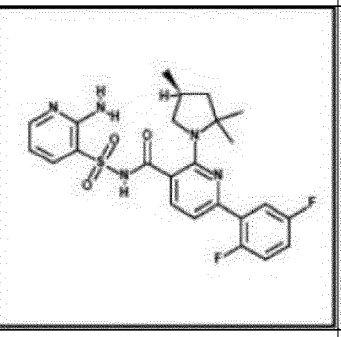
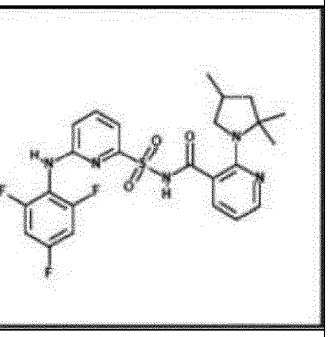
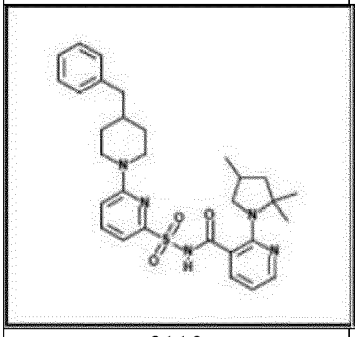
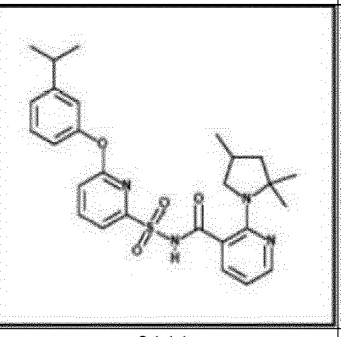
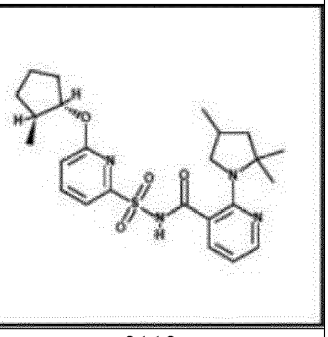
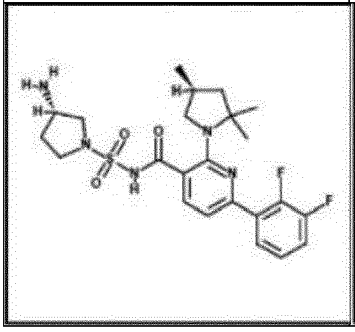
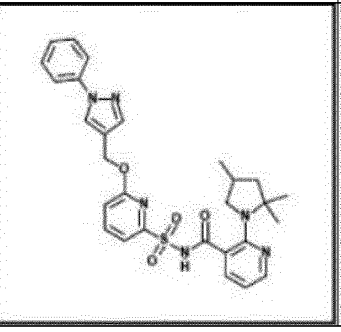
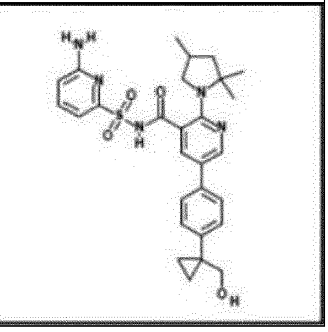
2047	2048	2049
		
2050	2051	2052
		
2053	2054	2055
		
2056	2057	2058
		

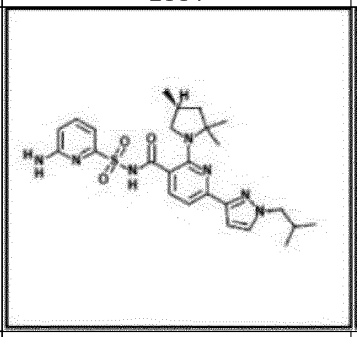
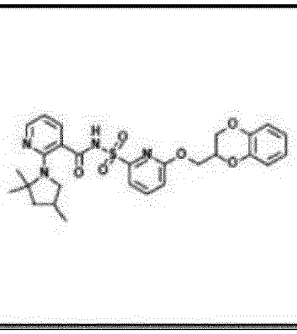
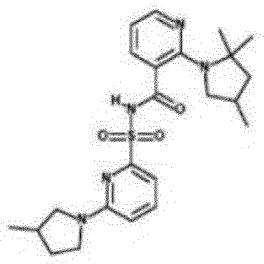
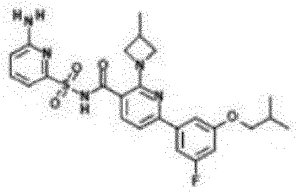
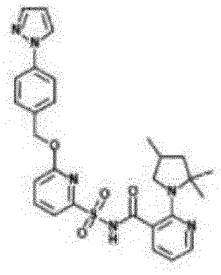
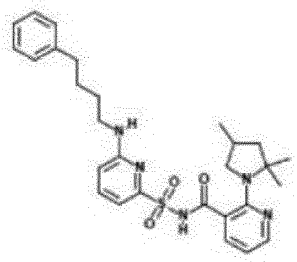
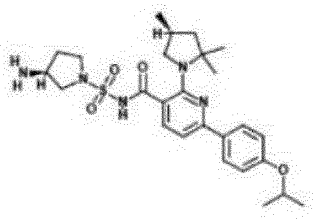
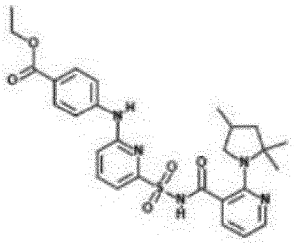
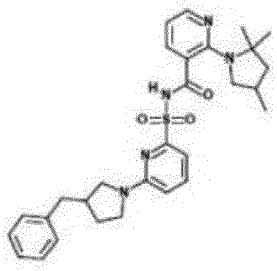
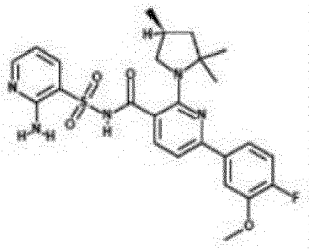
2059	2060	2061
		
2062	2063	2064
		
2065	2066	2067
		
2068	2069	2070
		

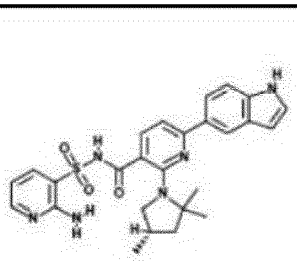
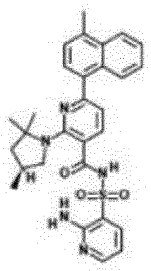
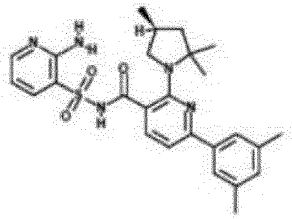
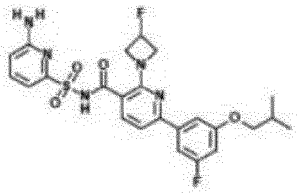
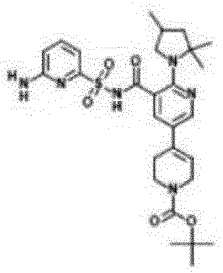
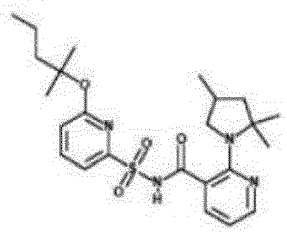
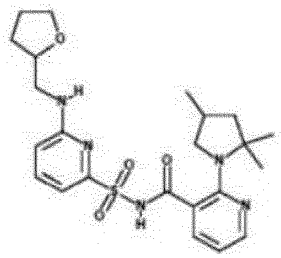
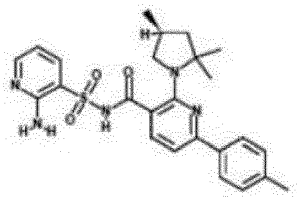
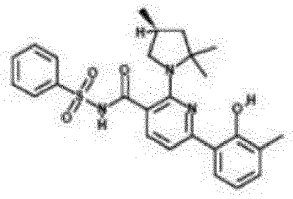
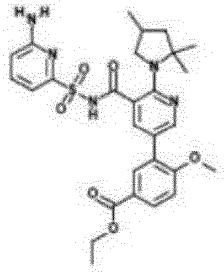
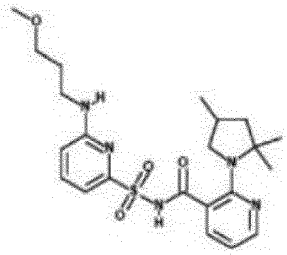
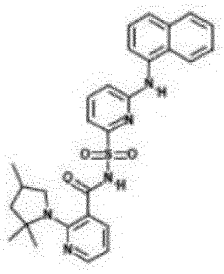
2071	2072	2073
		
2074	2075	2076
		
2077	2078	2079
		

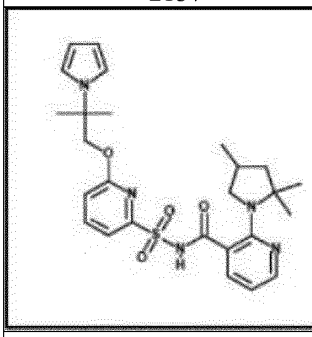
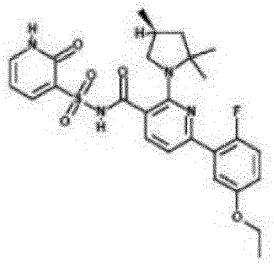
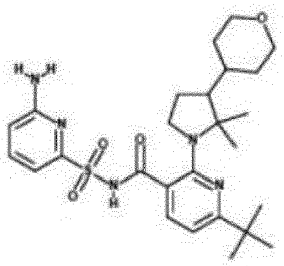
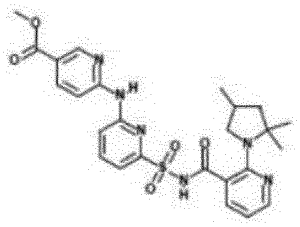
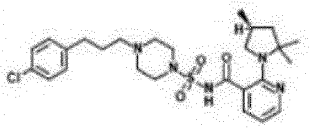
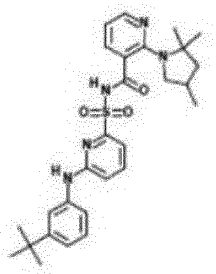
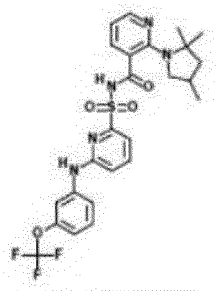
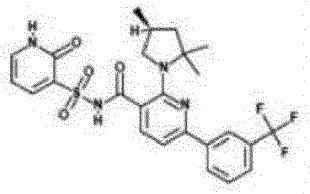
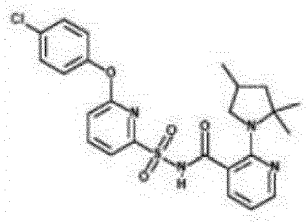
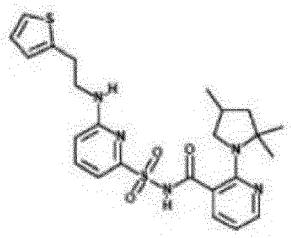
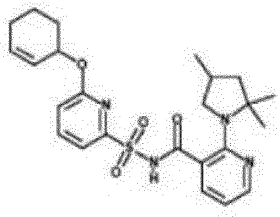
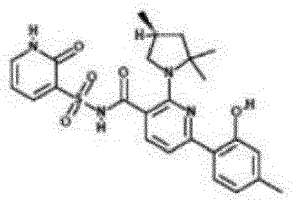
2080		2082
		
2083	2084	2085
		
2086	2087	2088
		

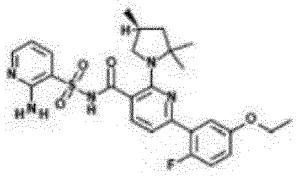
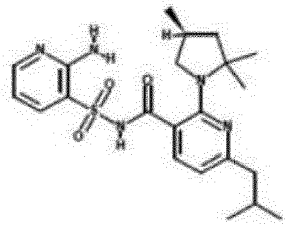
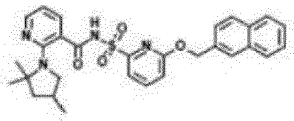
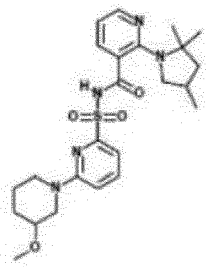
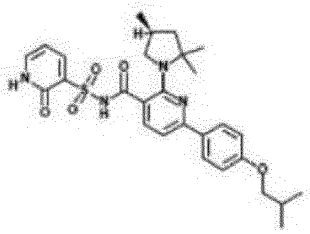
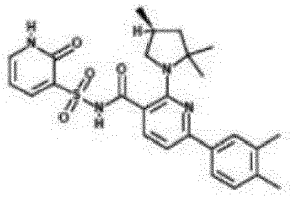
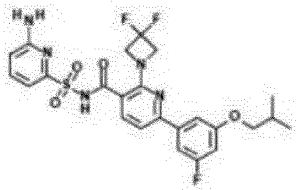
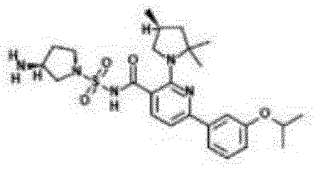
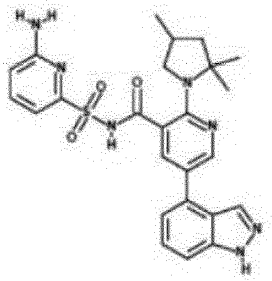
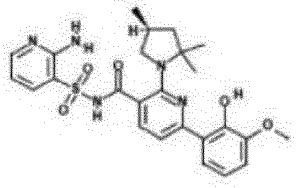
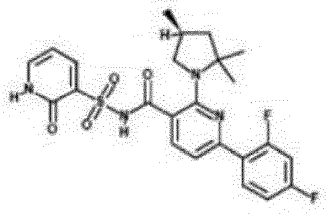
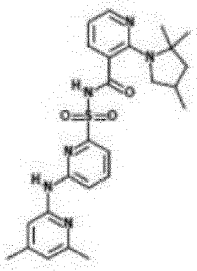
2089	2090	2091
		
2092	2093	2094
		
2095	2096	2097
		
2098	2099	2100
		

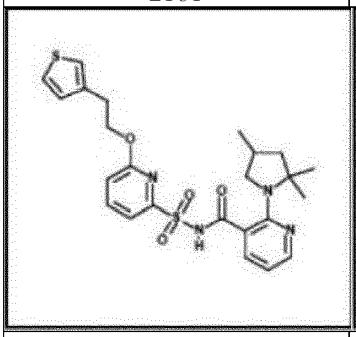
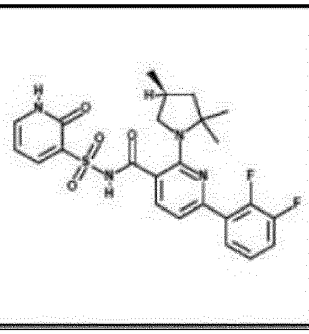
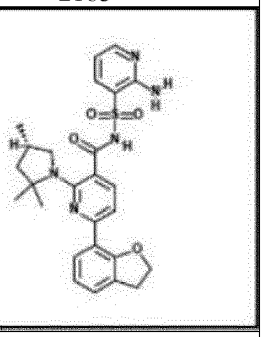
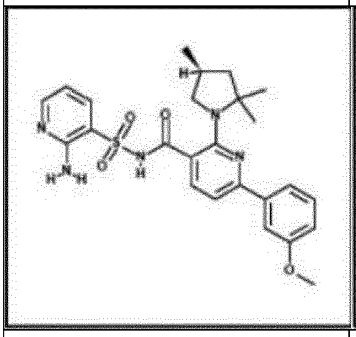
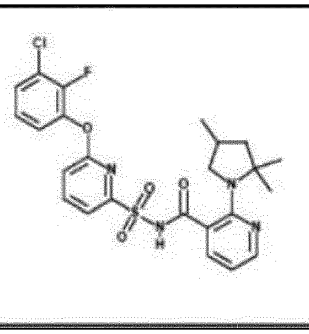
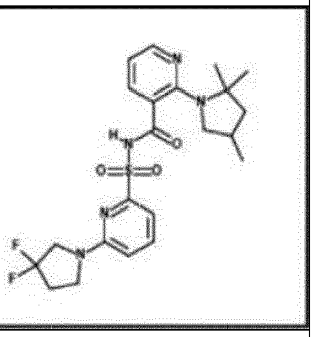
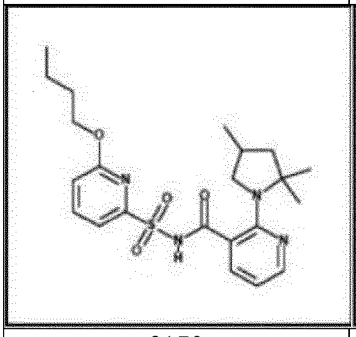
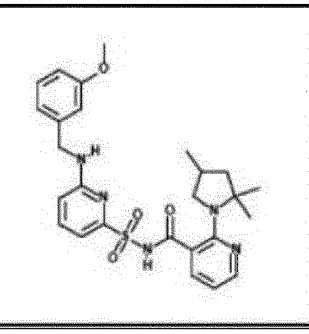
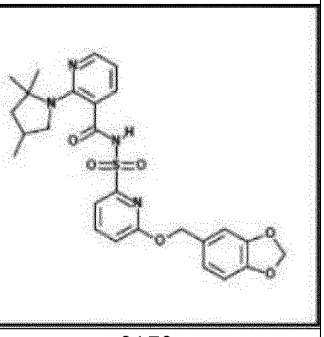
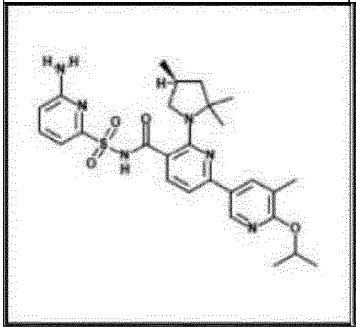
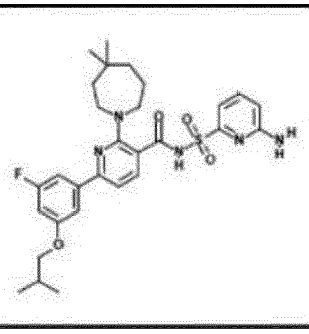
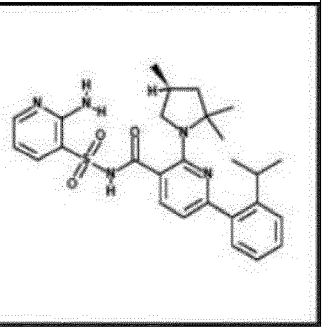
2101	2102	2103
		
2104	2105	2106
		
2107	2108	2109
		
2110	2111	2112
		

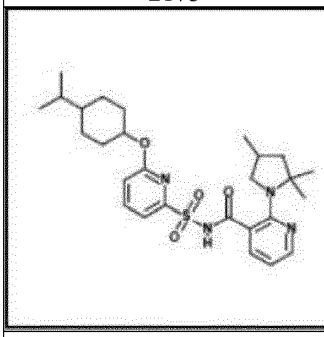
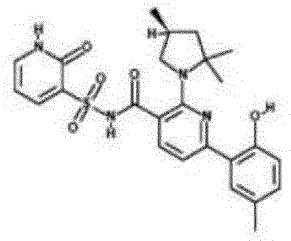
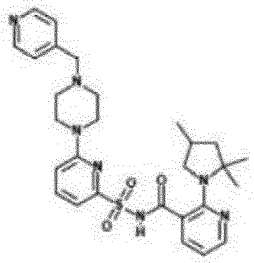
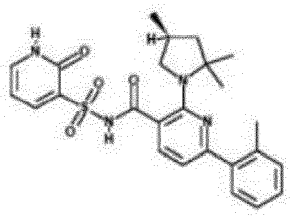
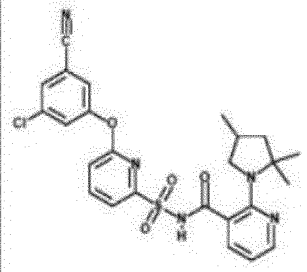
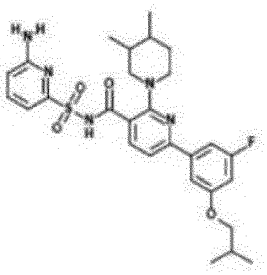
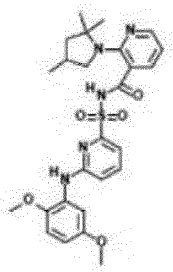
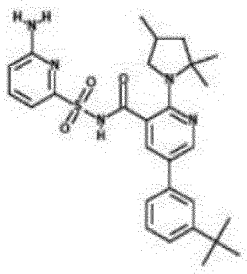
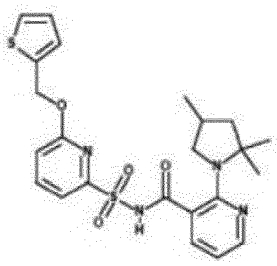
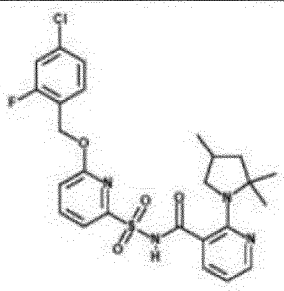
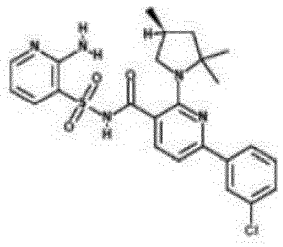
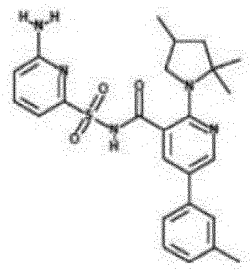
	2114	2115
		
2116	2117	2118
		
2119	2120	
		
2122	2123	2124
		

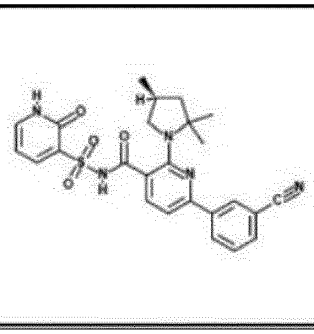
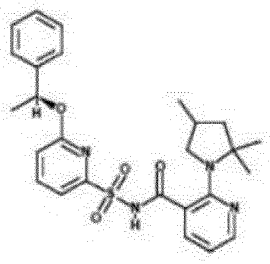
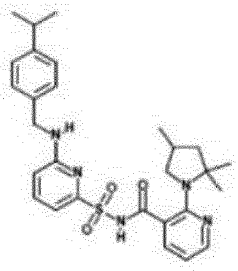
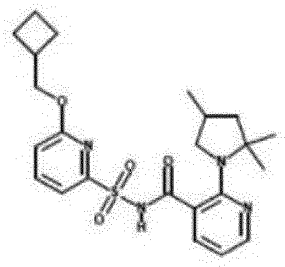
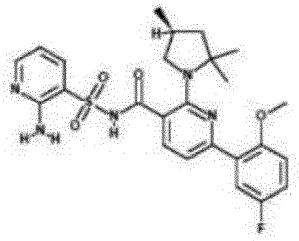
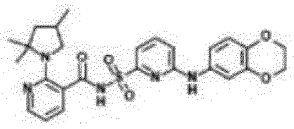
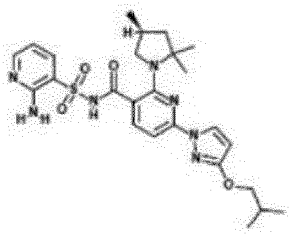
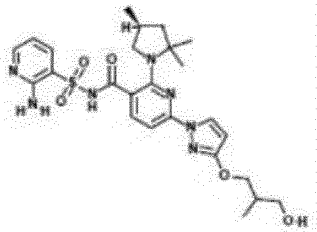
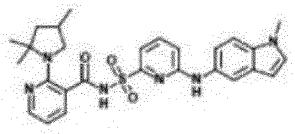
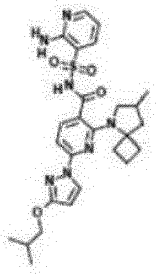
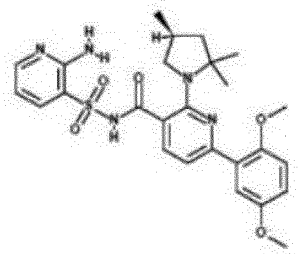
2125	2126	2127
		
2128	2129	2130
		
2131	2132	2133
		
2134	2135	2136
		

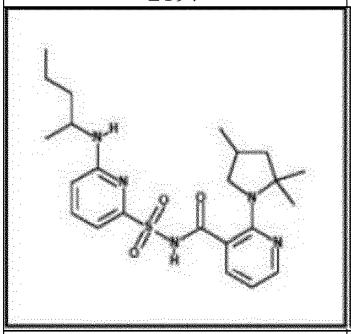
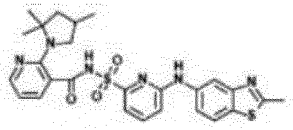
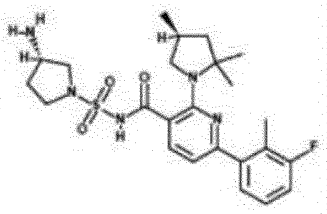
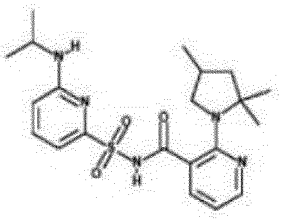
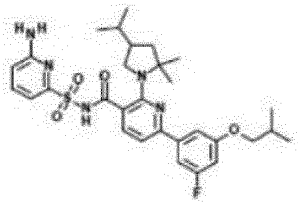
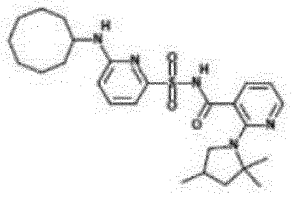
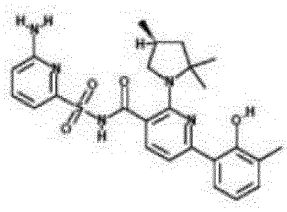
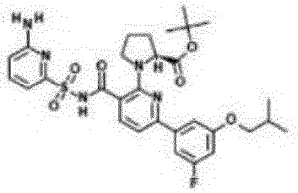
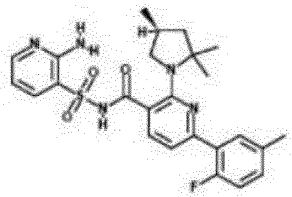
2137	2138	2139
		
2140	2141	2142
		
2143	2144	2145
		
2146	2147	2148
		

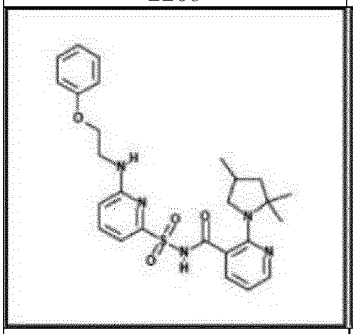
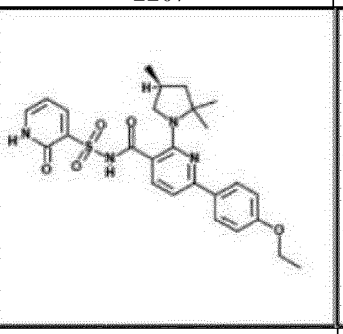
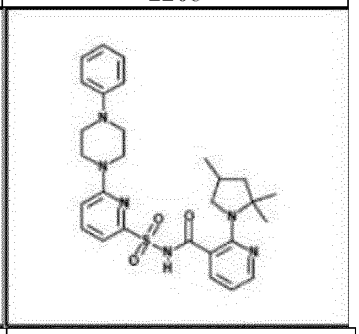
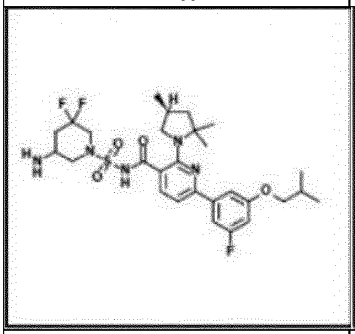
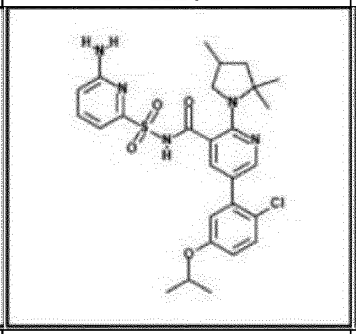
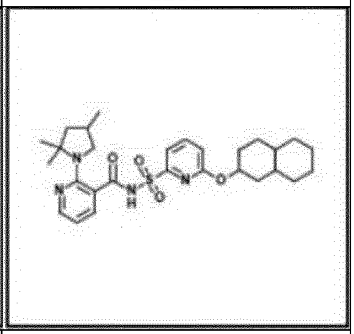
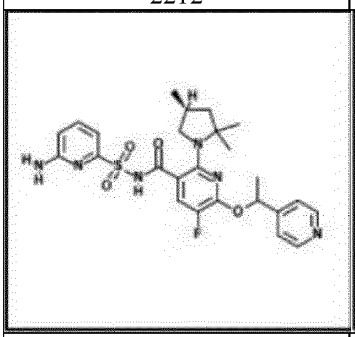
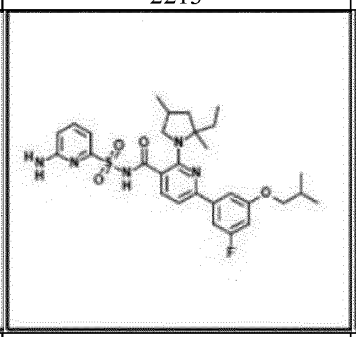
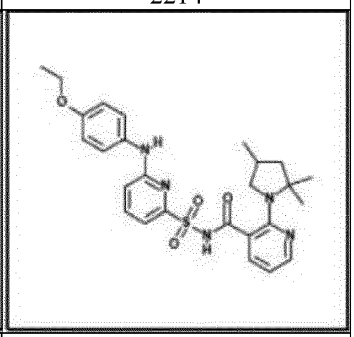
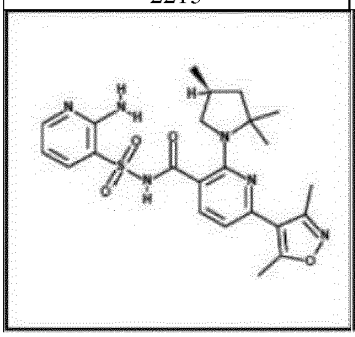
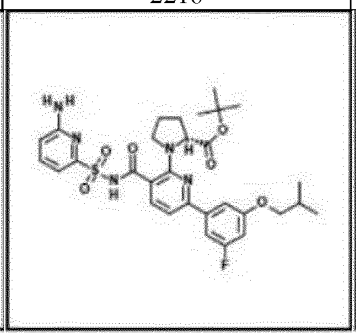
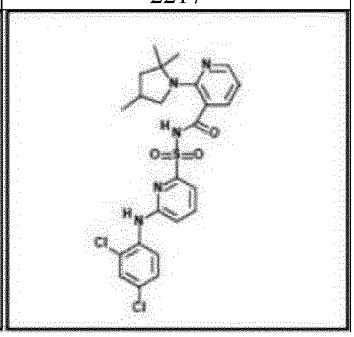
2149	2150	2151
		
2152	2153	2154
		
2155	2156	2157
		
2158	2159	2160
		

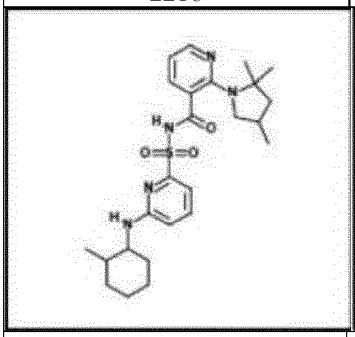
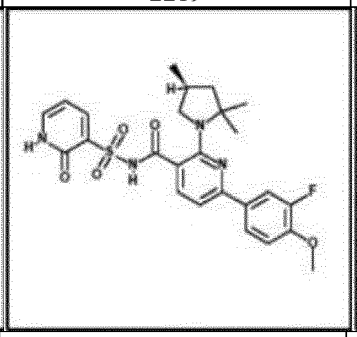
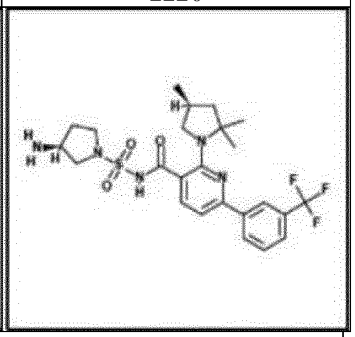
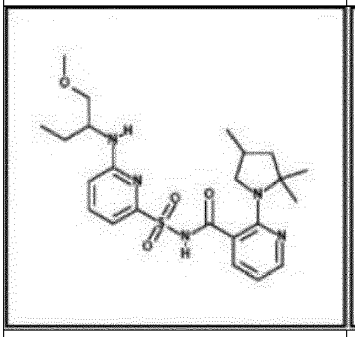
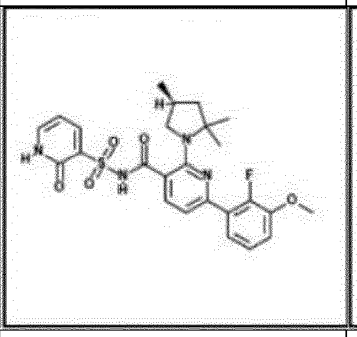
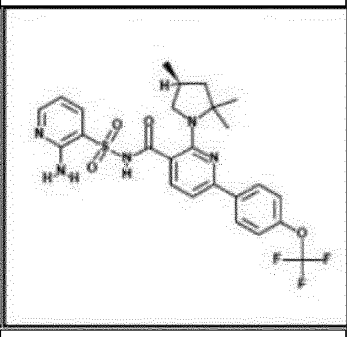
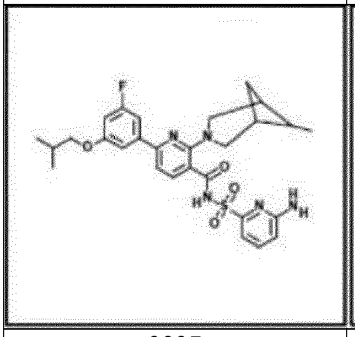
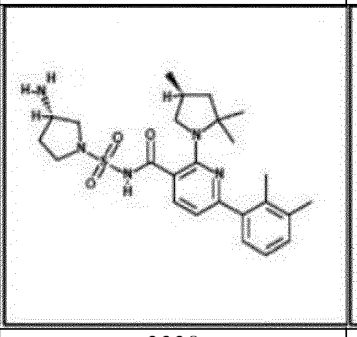
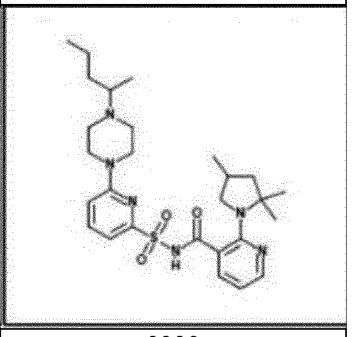
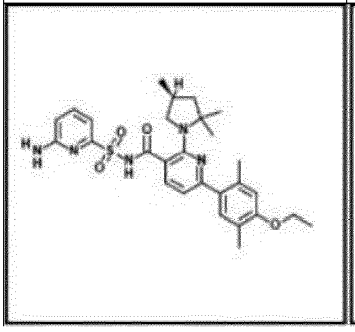
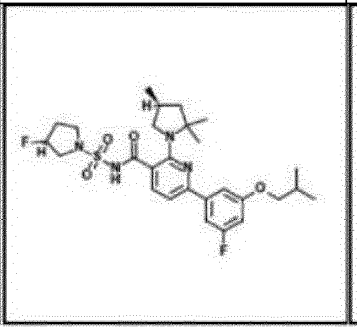
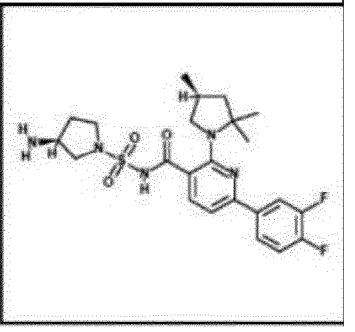
2161	2162	2163
		
2164	2165	2166
		
2167	2168	2169
		
2170	2171	2172
		

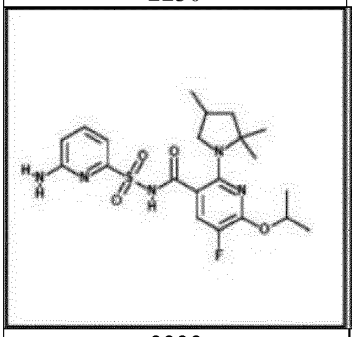
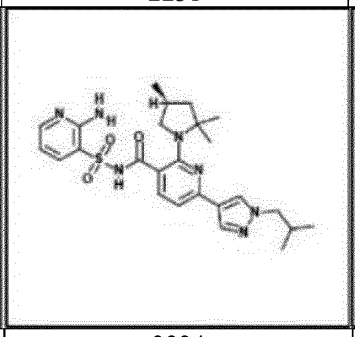
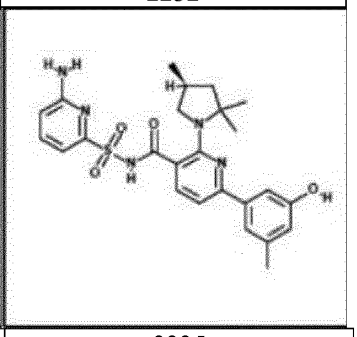
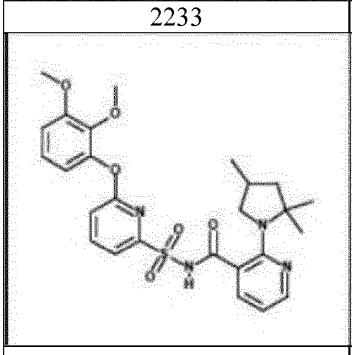
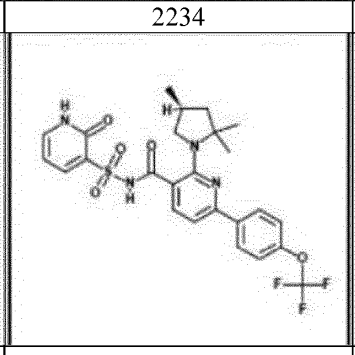
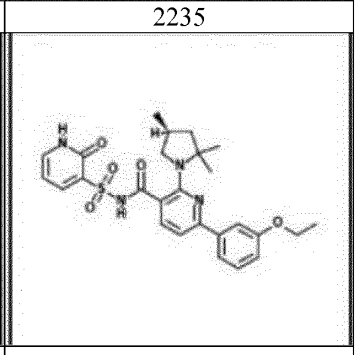
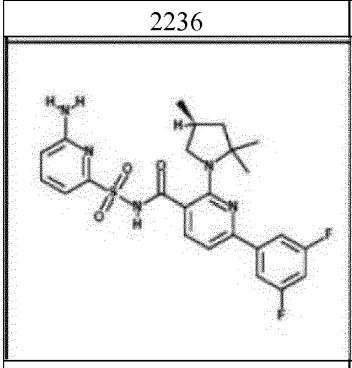
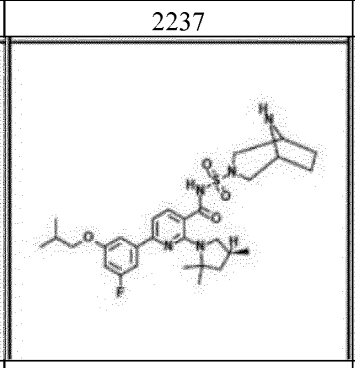
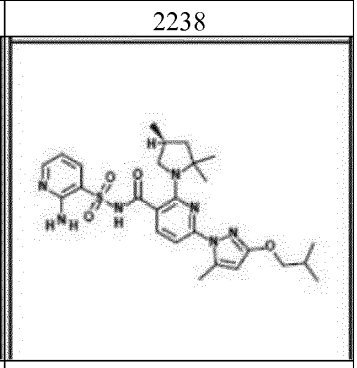
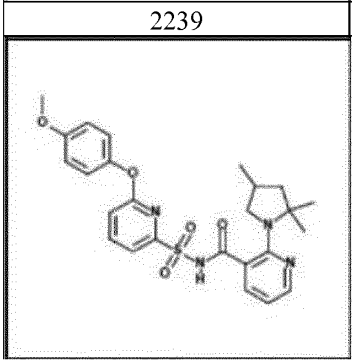
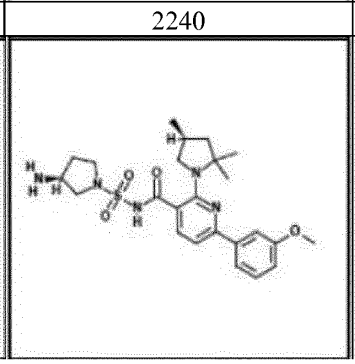
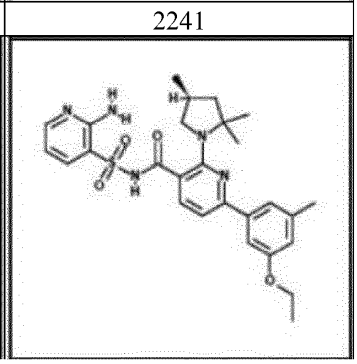
2173	2174	2175
		
2176	2177	2178
		
2179	2180	2181
		
2182	2183	2184
		

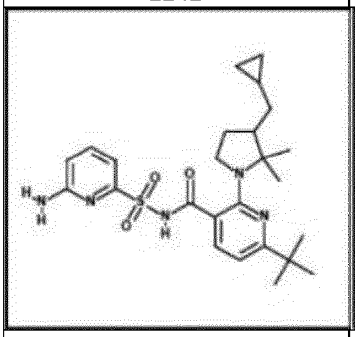
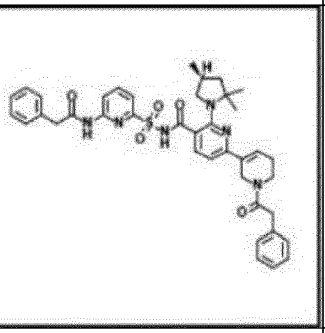
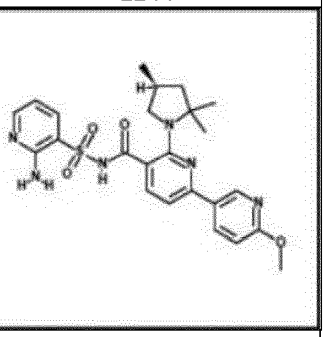
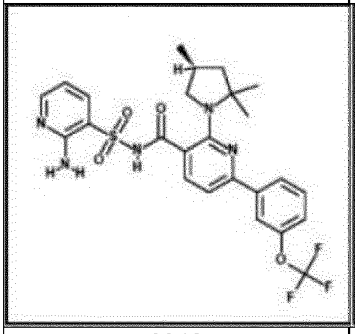
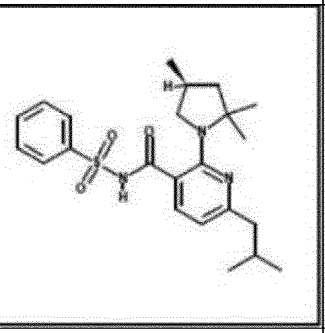
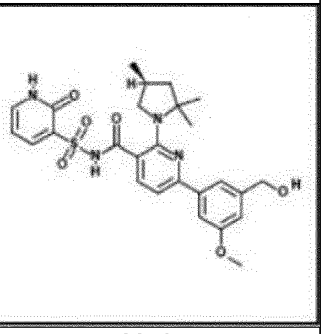
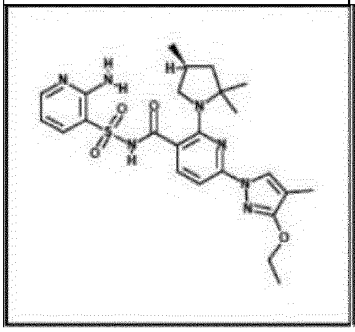
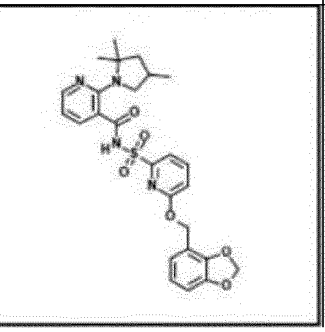
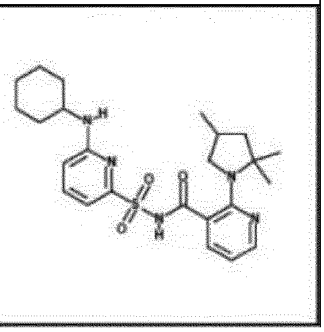
2185	2186	2187
		
2188	2189	2190
		
2191	2192	2193
		
2194	2195	
		

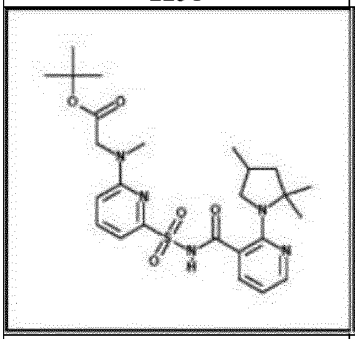
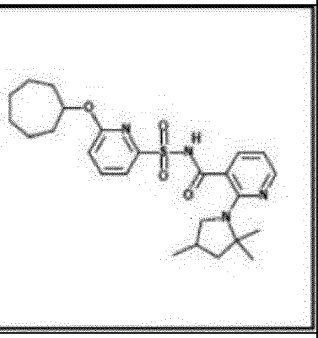
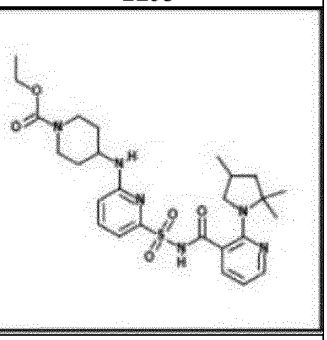
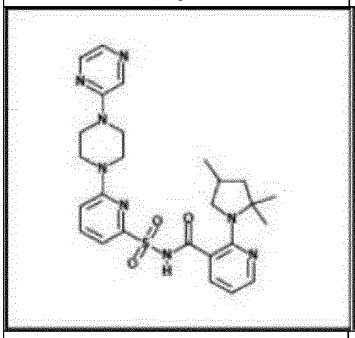
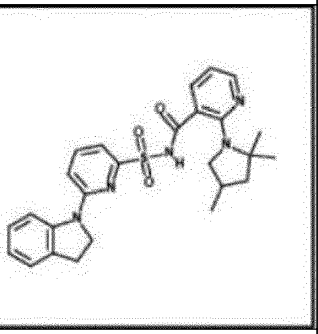
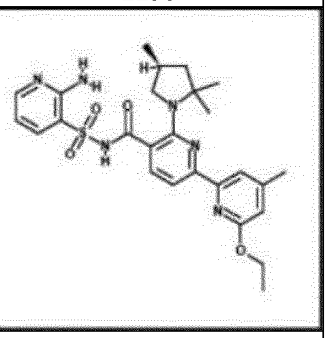
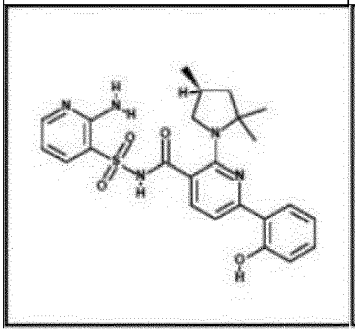
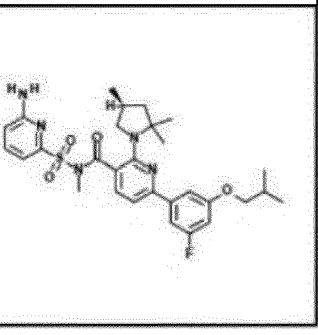
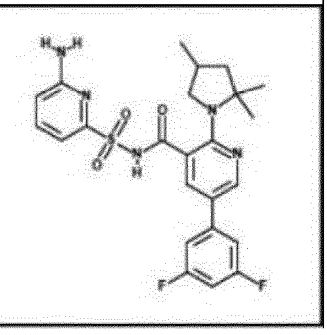
2197	2198	2199
		
2200	2201	2202
		
2203	2204	2205
		

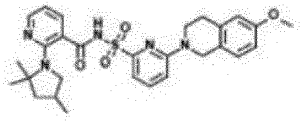
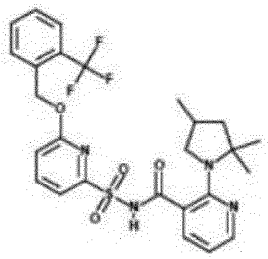
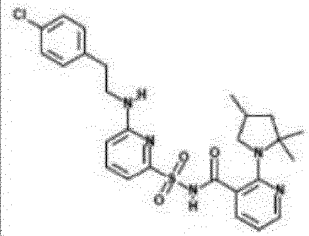
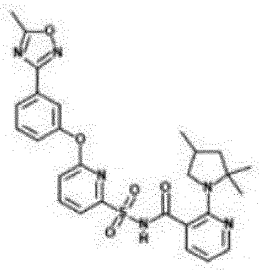
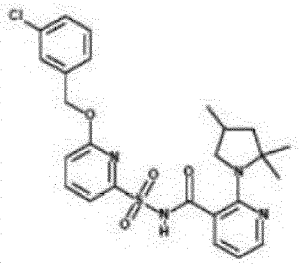
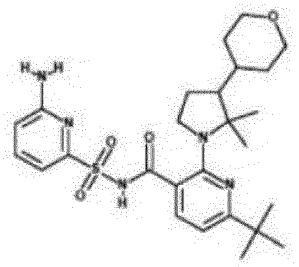
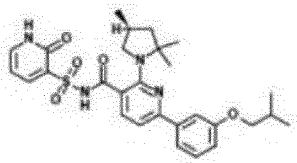
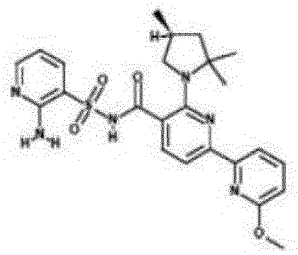
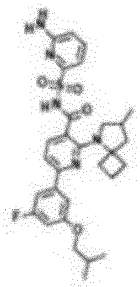
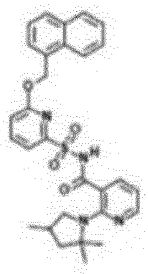
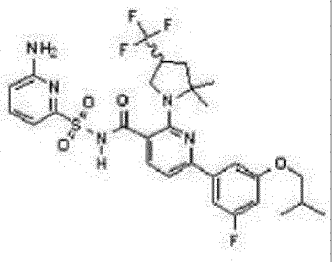
2206	2207	2208
		
2209	2210	2211
		
2212	2213	2214
		
2215	2216	2217
		

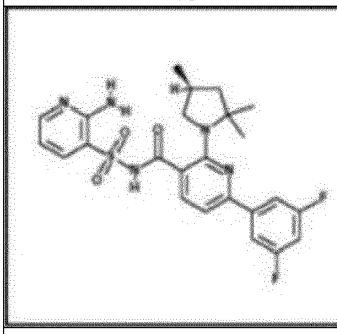
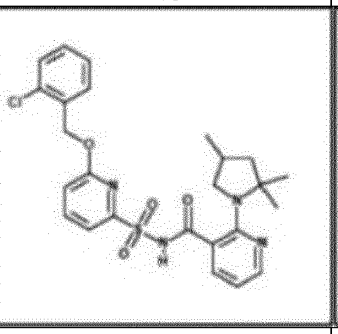
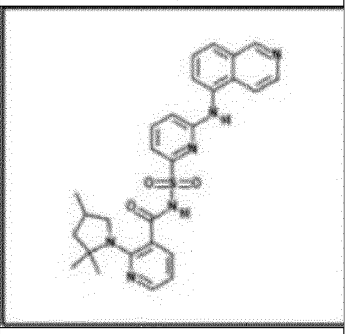
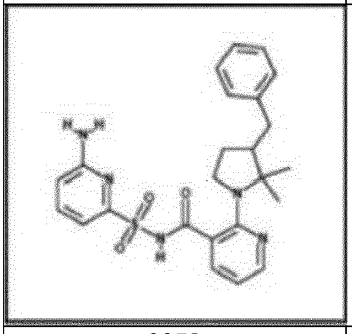
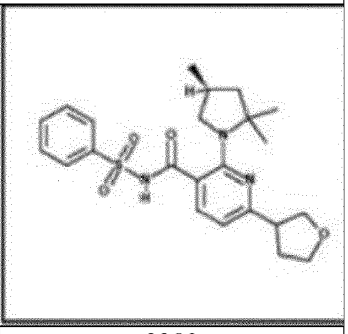
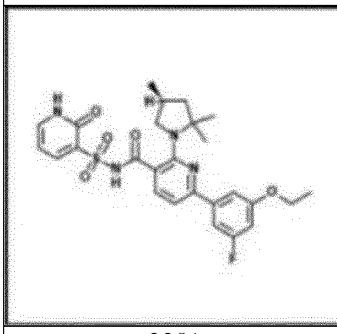
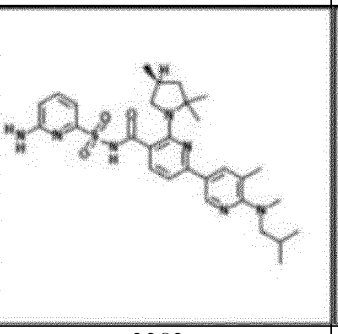
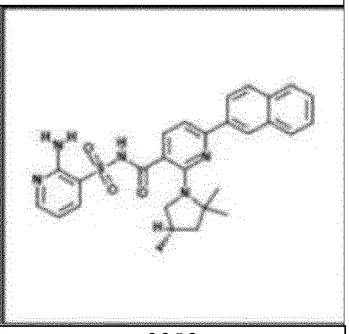
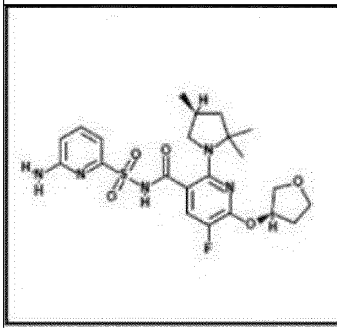
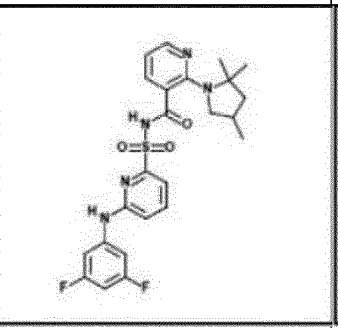
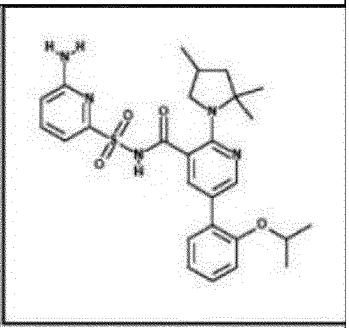
2218	2219	2220
		
2221	2222	2223
		
2224	2225	2226
		
2227	2228	2229
		

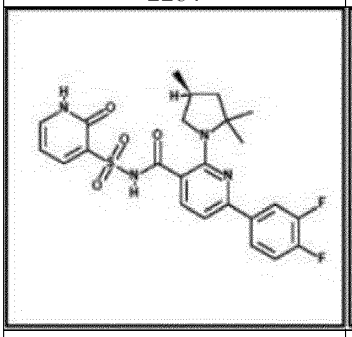
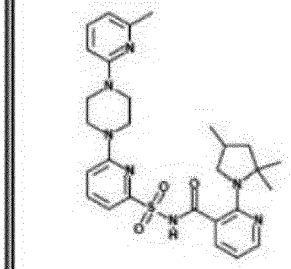
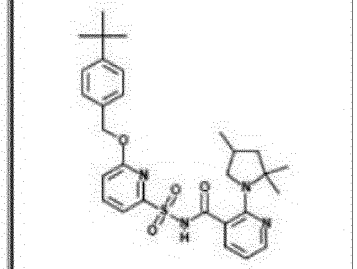
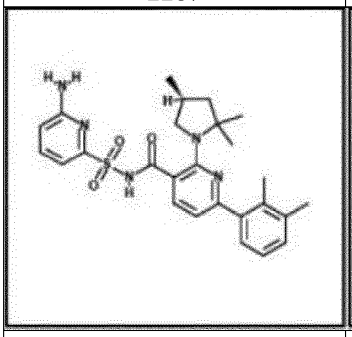
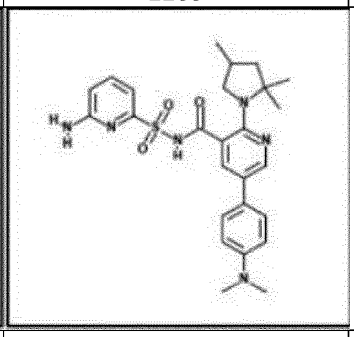
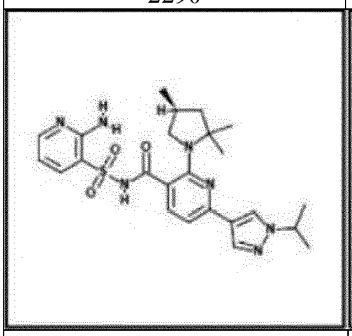
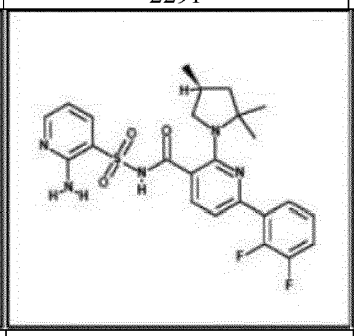
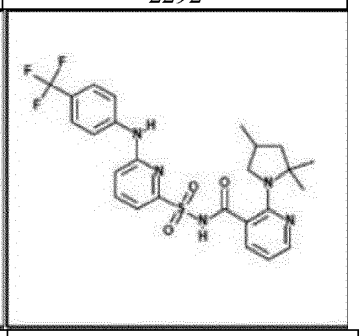
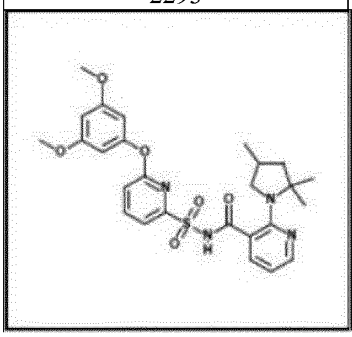
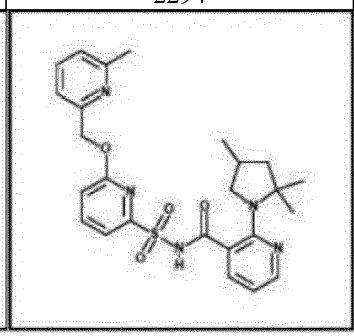
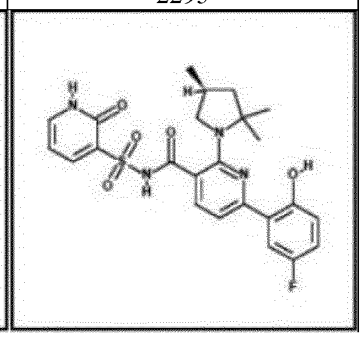
2230	2231	2232
		
2233	2234	2235
		
2236	2237	2238
		
2239	2240	2241
		

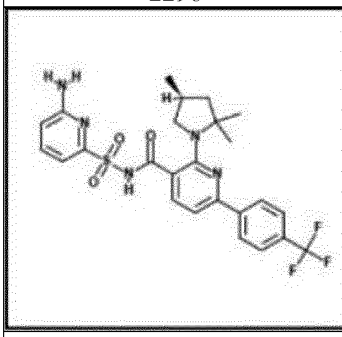
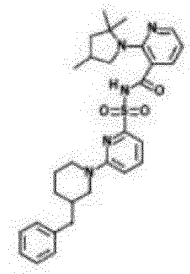
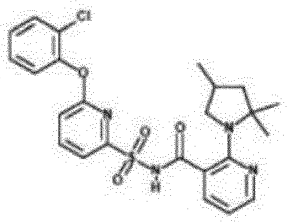
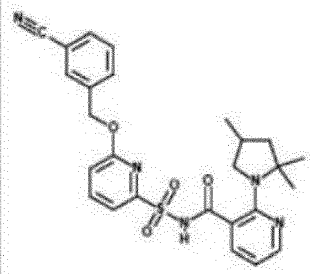
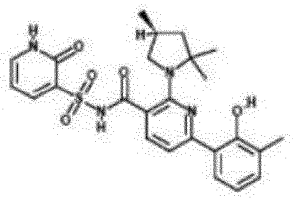
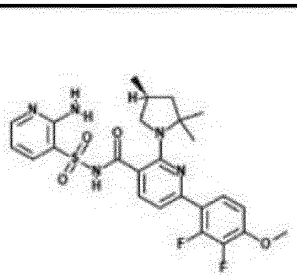
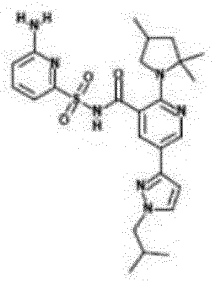
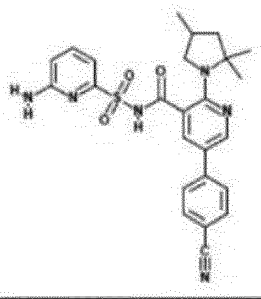
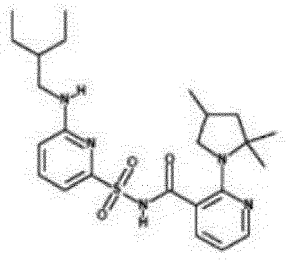
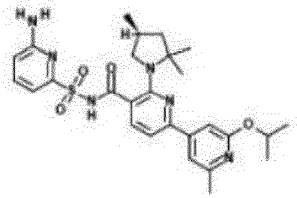
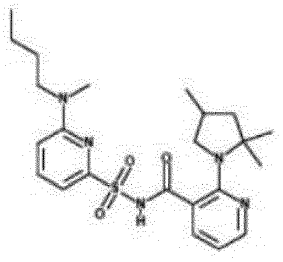
2242	2243	2244
		
2245	2246	2247
		
2248	2249	2250
		

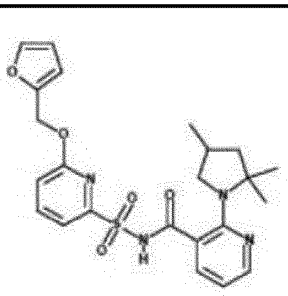
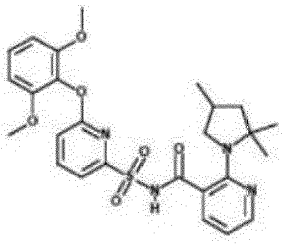
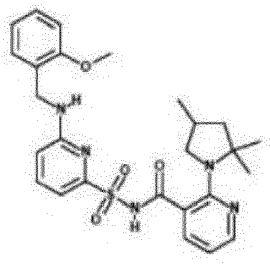
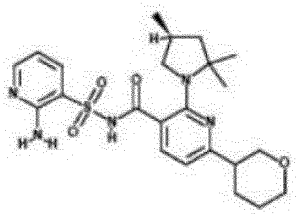
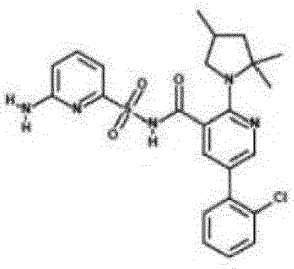
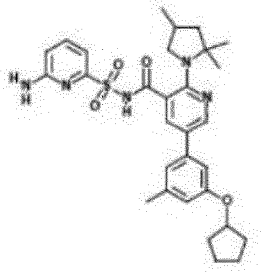
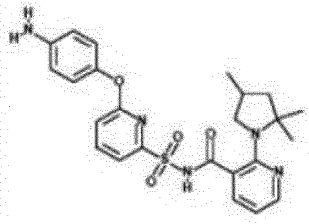
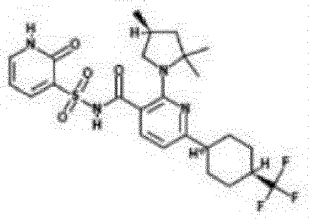
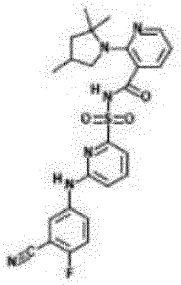
2251	2252	2253
		
2254	2255	2256
		
2257	2258	2259
		

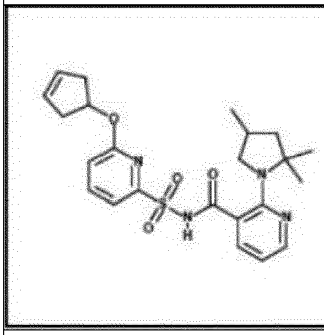
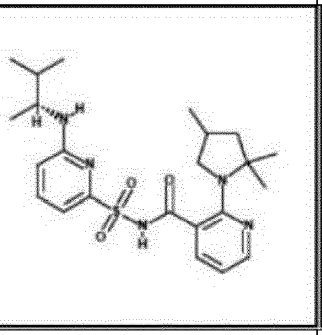
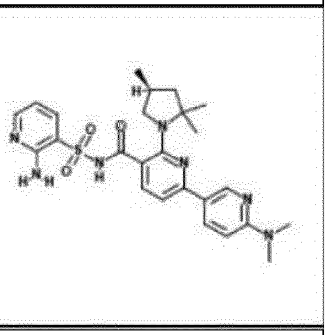
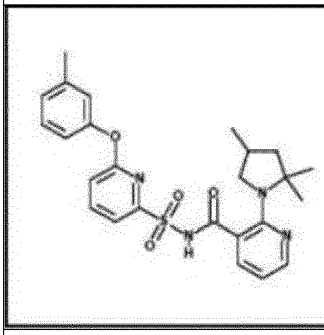
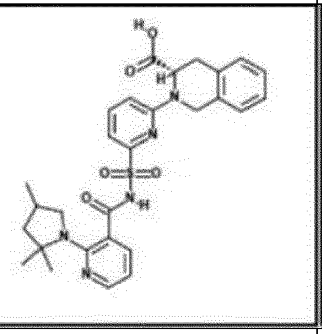
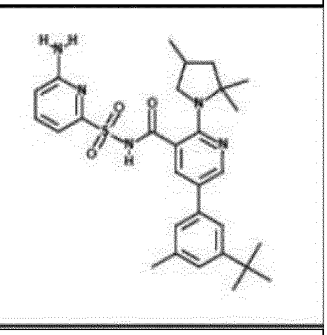
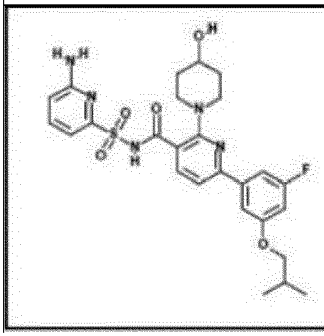
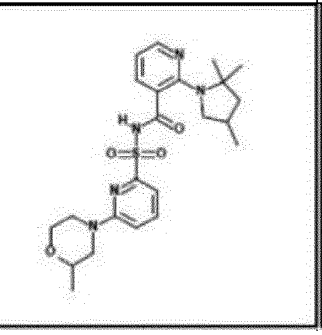
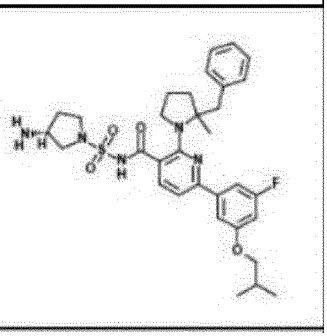
2260	2261	2262
		
2263	2264	
		
2266	2267	2268
		
2260	2270	2271
		

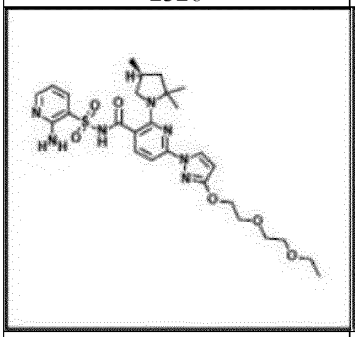
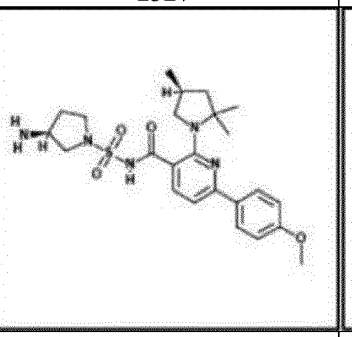
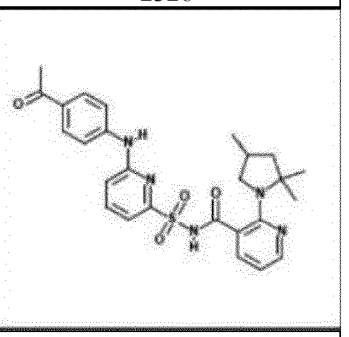
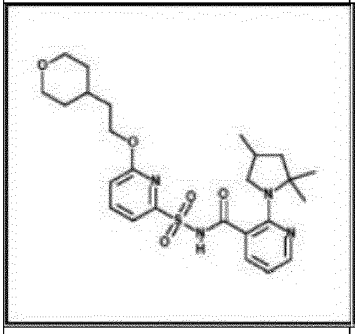
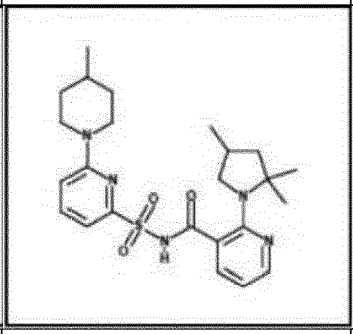
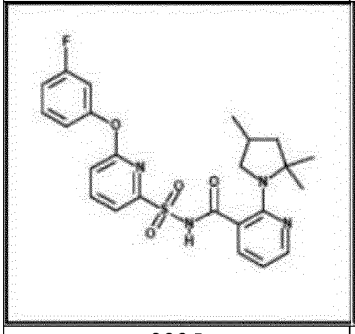
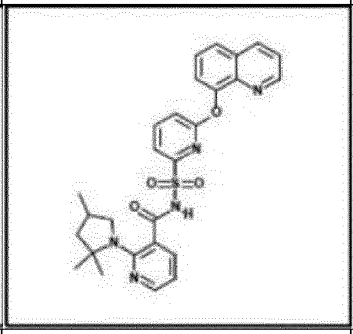
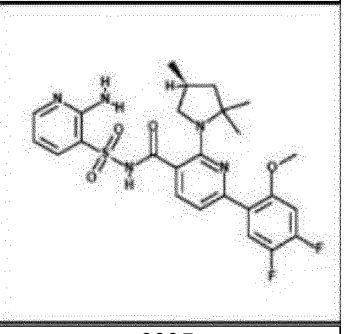
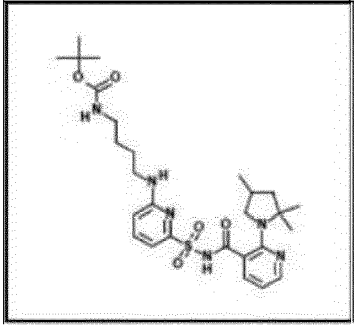
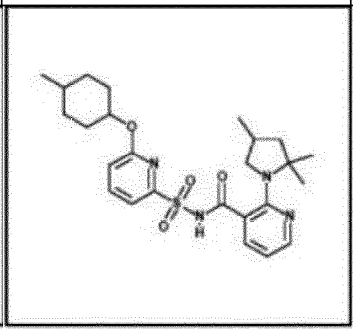
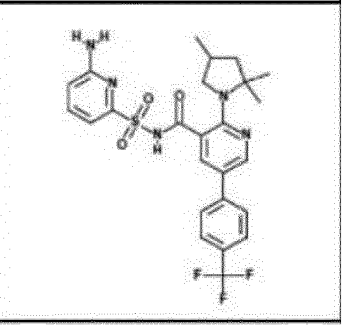
2273	2273	2274
		
2275		2277
		
2278	2279	2280
		
2281	2282	2283
		

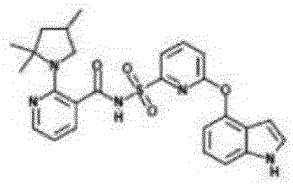
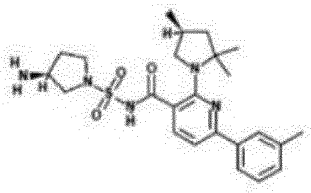
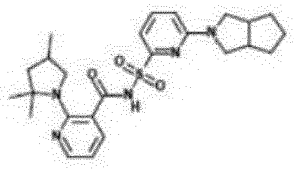
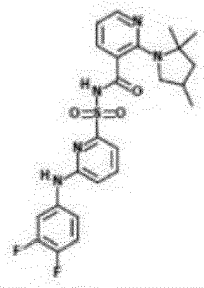
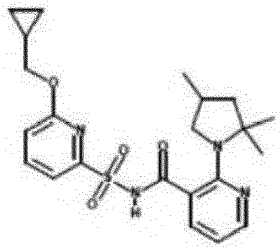
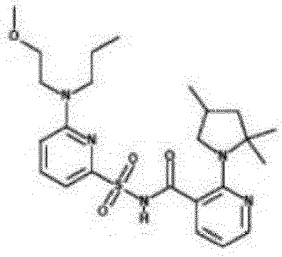
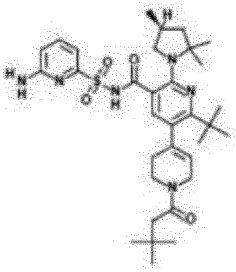
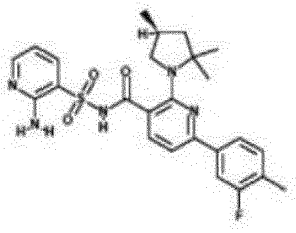
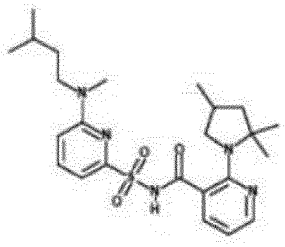
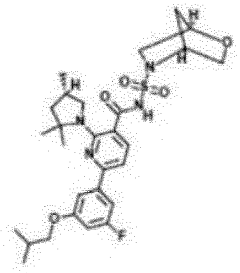
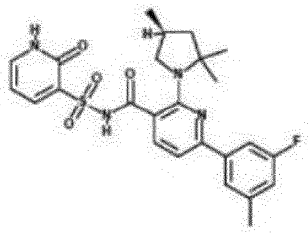
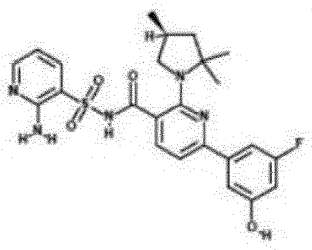
2284	2285	2286
		
2287	2288	
		
2290	2291	2292
		
2293	2294	2295
		

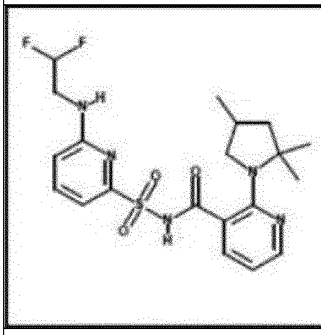
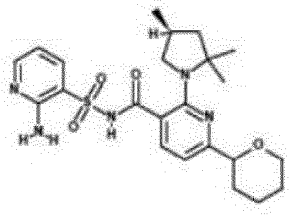
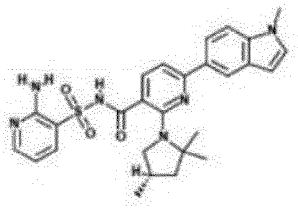
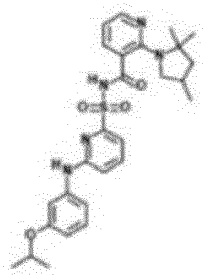
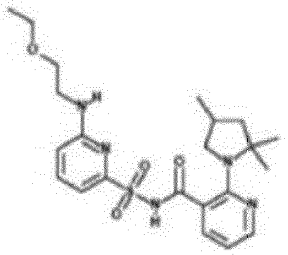
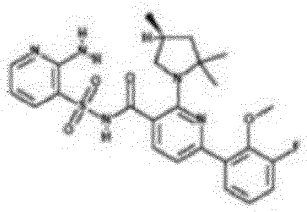
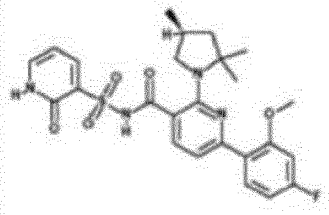
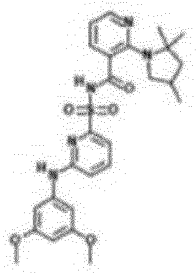
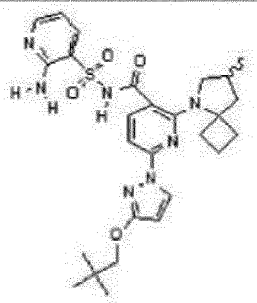
2296	2297	2298
		
2299	2300	
		
2302	2303	2304
		
2305	2306	2307
		

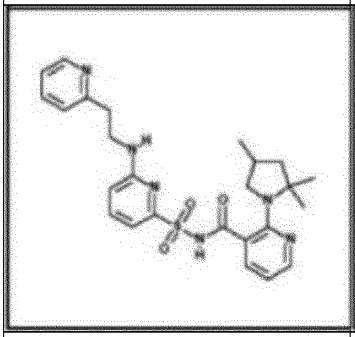
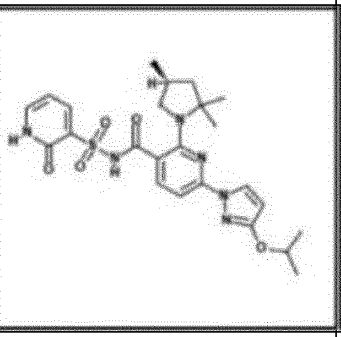
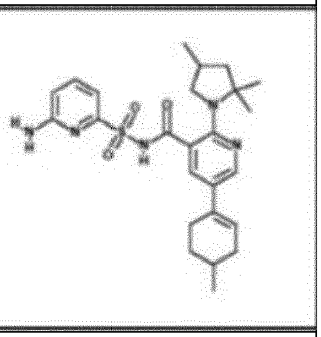
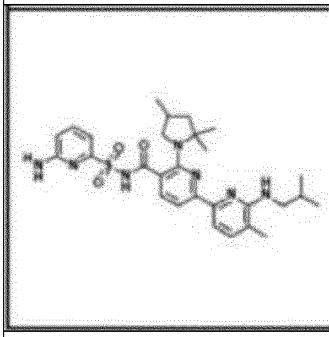
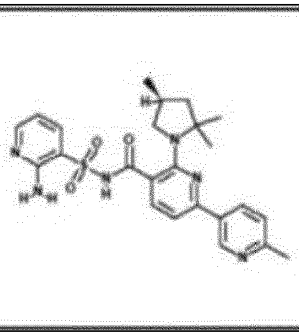
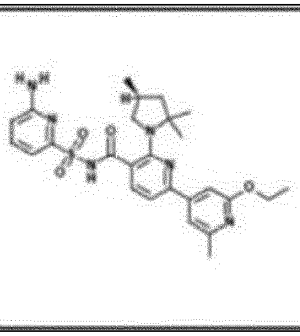
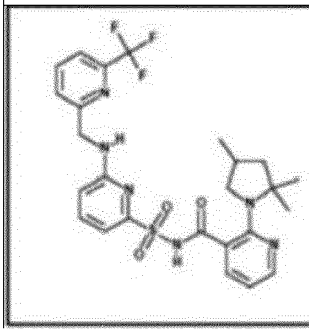
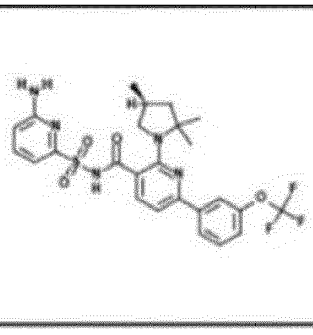
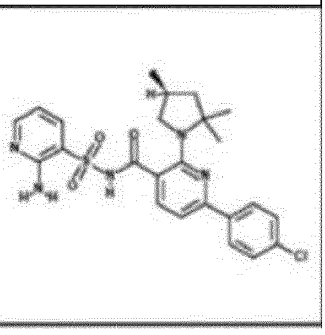
2308	2309	2310
		
2311	2312	2313
		
2314	2315	2316
		

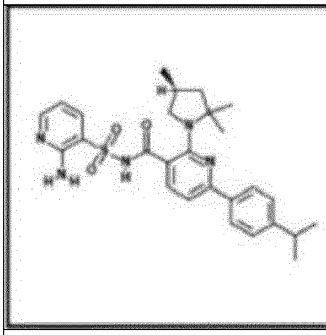
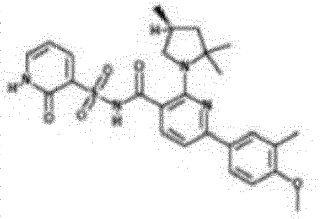
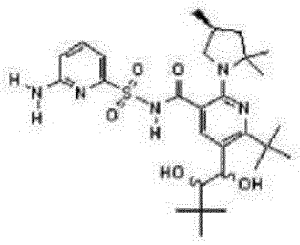
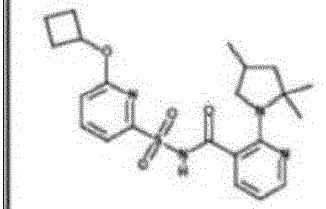
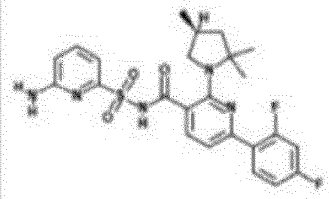
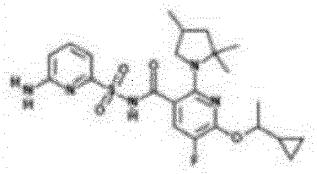
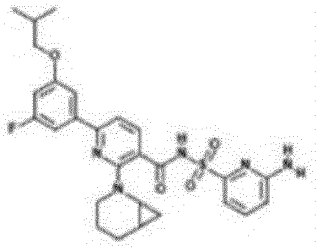
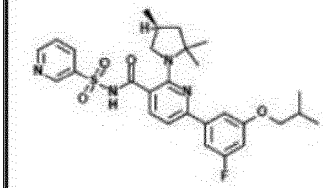
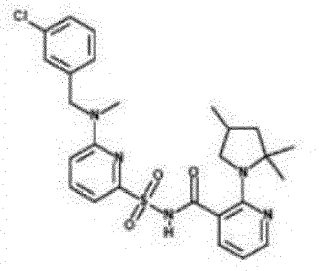
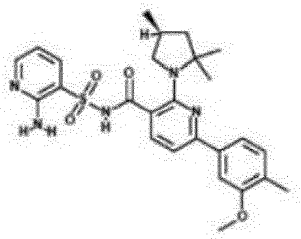
2317	2318	2319
		
2320	2321	2322
		
2323	2324	2325
		

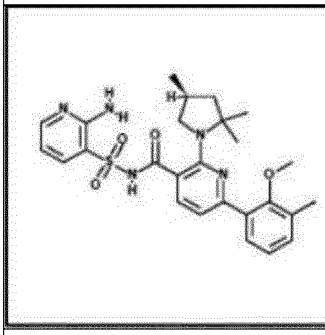
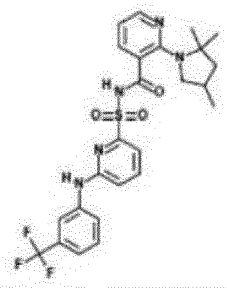
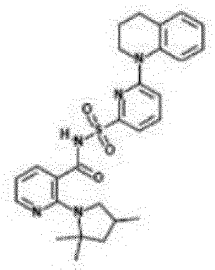
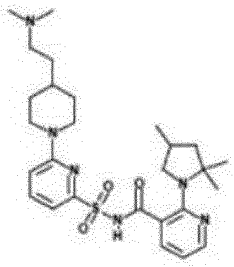
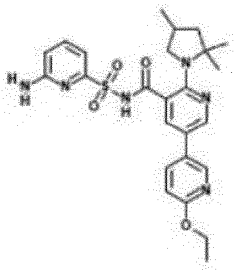
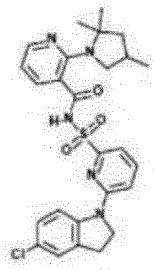
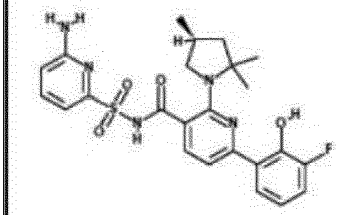
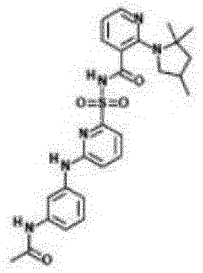
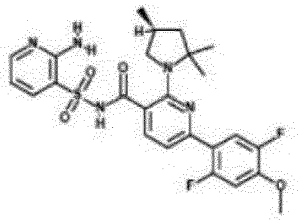
2326	2327	2328
		
2329	2330	
		
2332	2333	2334
		
2335	2336	2337
		

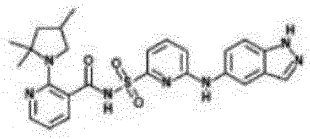
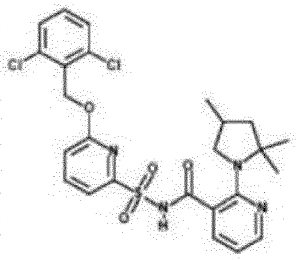
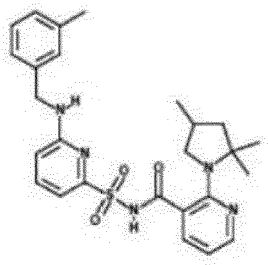
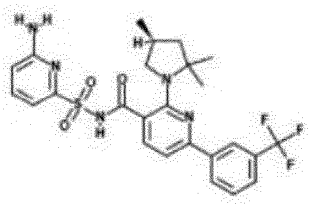
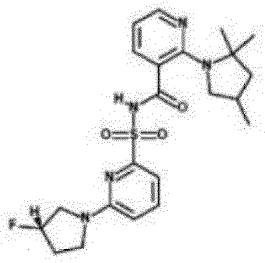
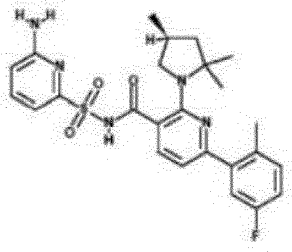
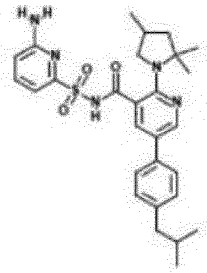
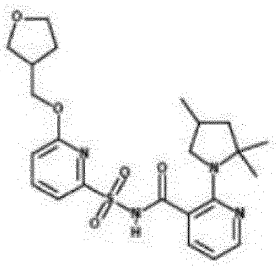
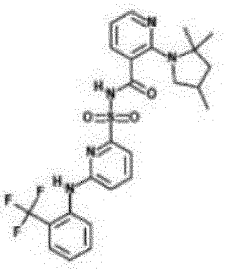
2338	2339	2340
		
2341	2342	2343
		
2344	2345	2346
		
2347	2348	2349
		

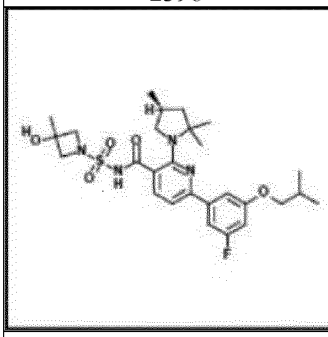
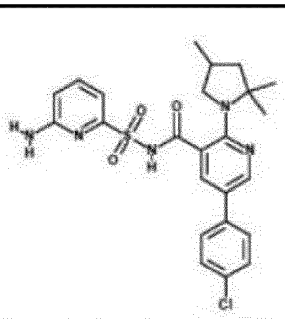
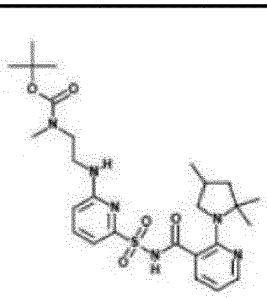
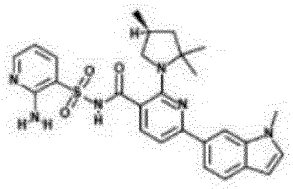
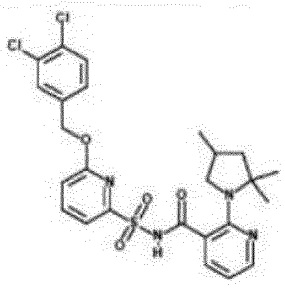
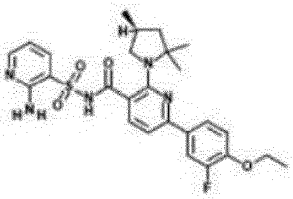
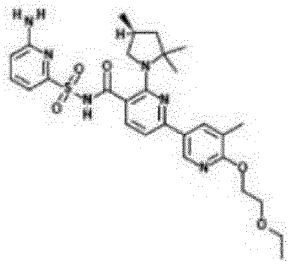
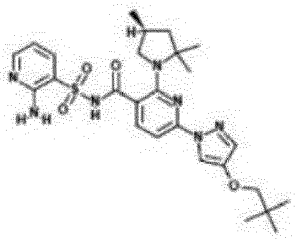
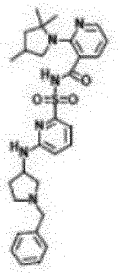
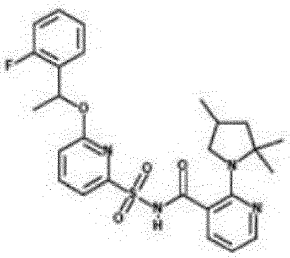
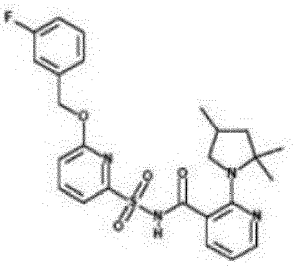
2350	2351	2352
		
2353	2354	2355
		
2356	2357	2358
		

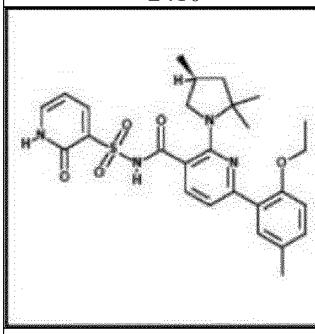
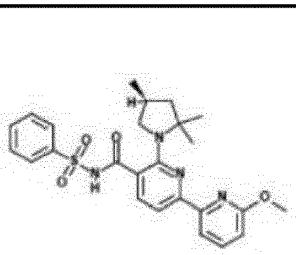
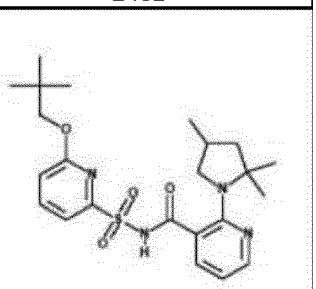
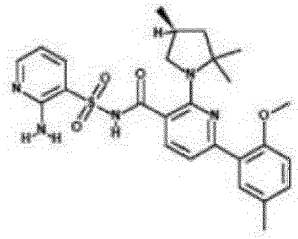
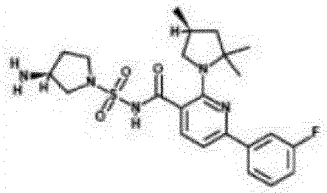
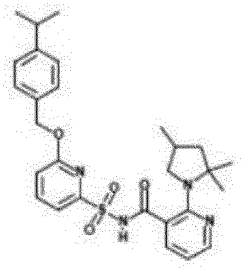
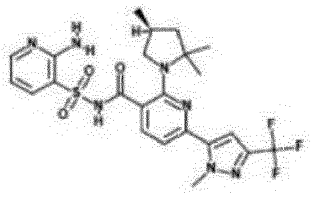
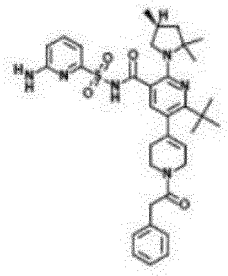
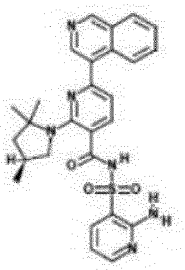
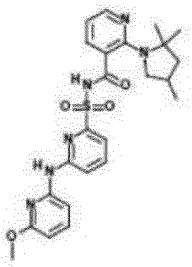
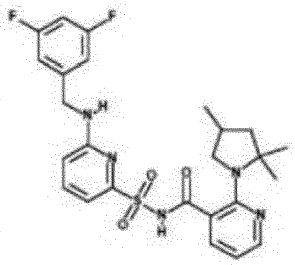
2359	2360	2361
		
2362	2363	2364
		
2365	2366	2367
		

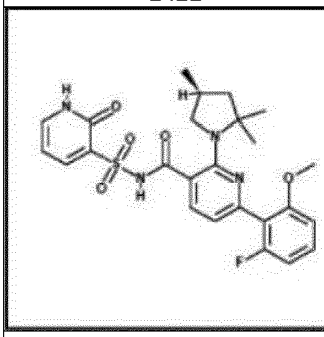
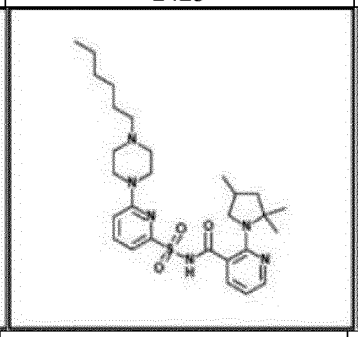
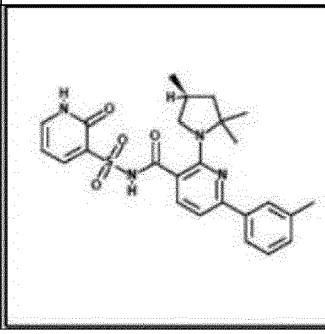
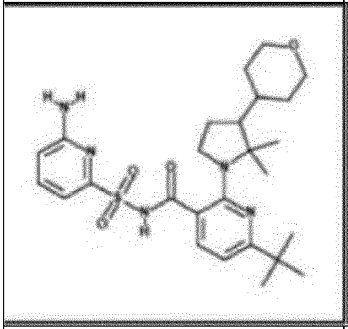
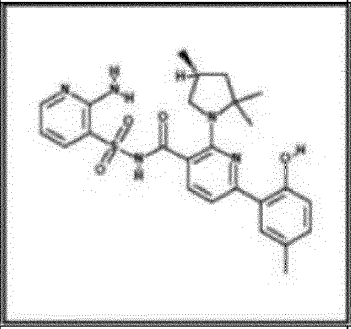
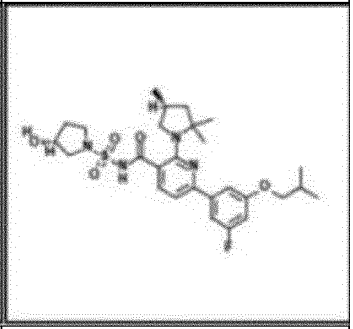
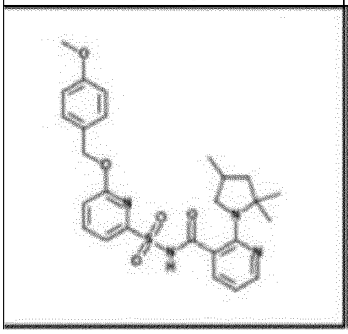
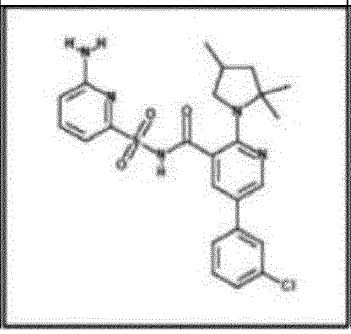
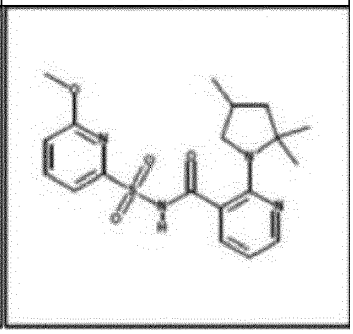
2368	2369	2370
		
2371	2372	2373
		
		2376
		
2377	2378	2379
		

2380	2381	2382
		
2383	2384	2385
		
2386	2387	2388
		

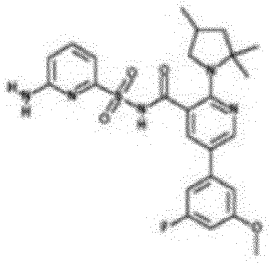
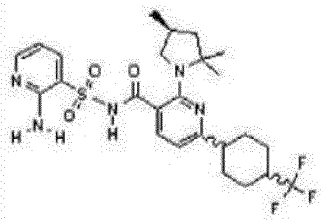
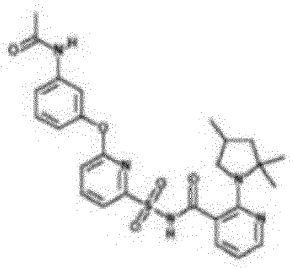
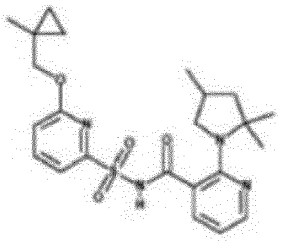
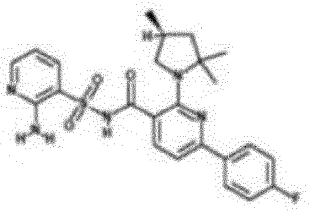
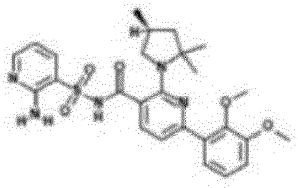
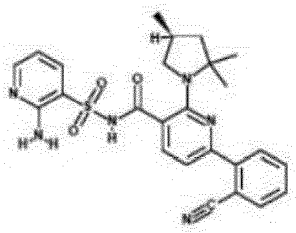
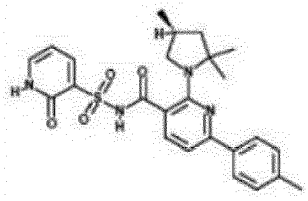
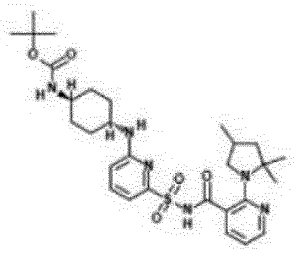
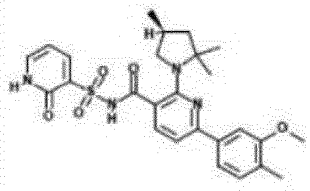
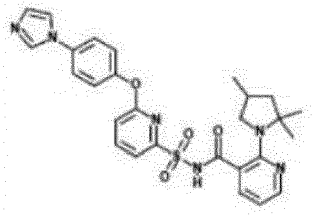
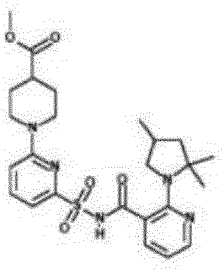
2389	2390	2391
		
2392	2393	2394
		
2395	2396	2397
		

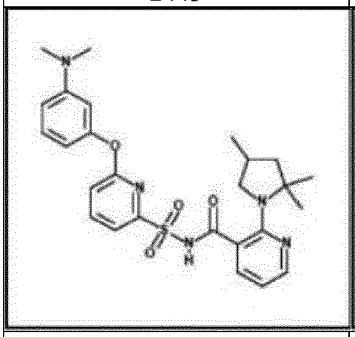
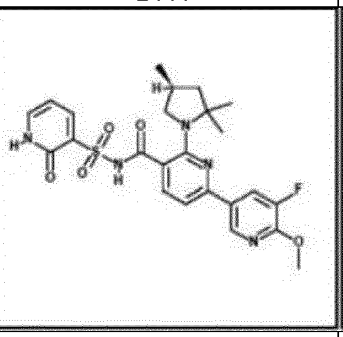
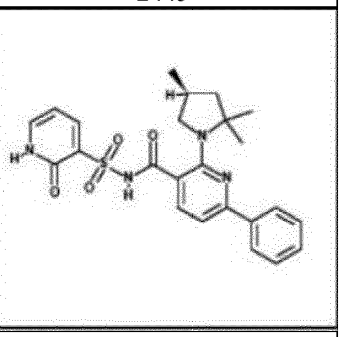
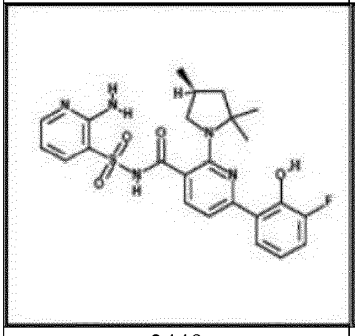
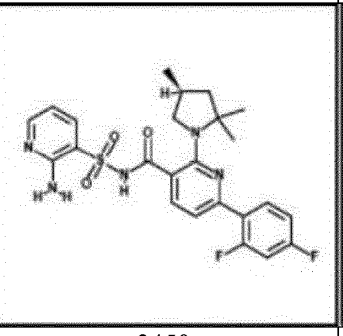
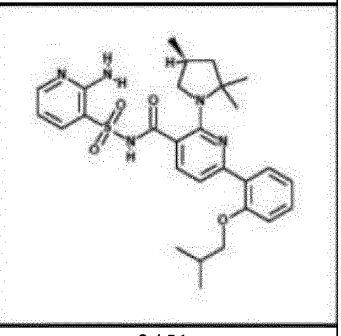
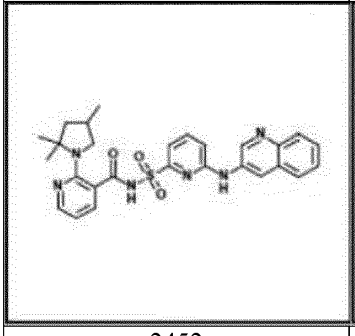
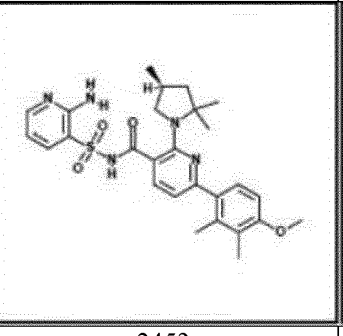
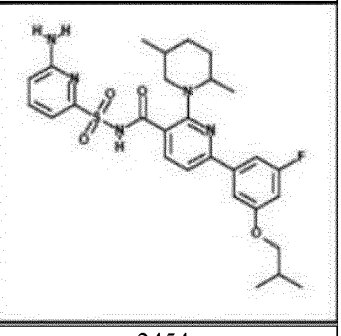
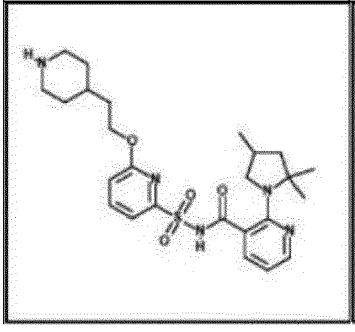
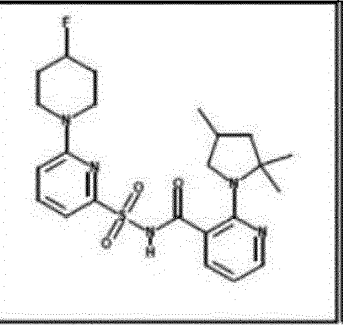
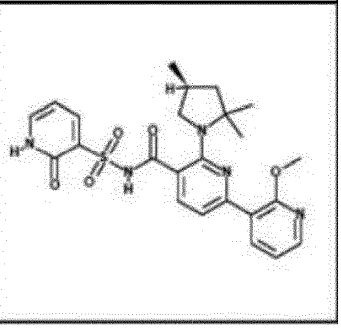
2398	2399	2400
		
2401	2402	2403
		
2404		2406
		
2407	2408	2409
		

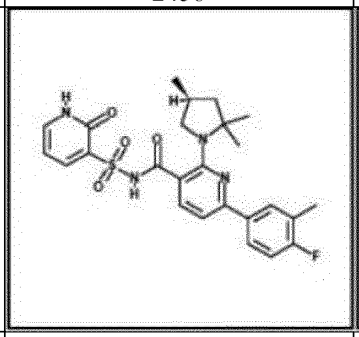
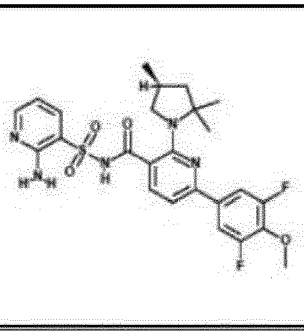
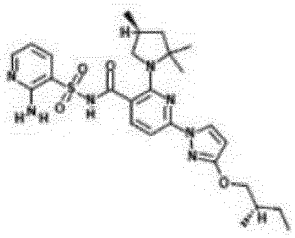
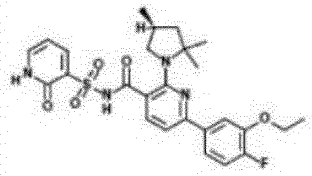
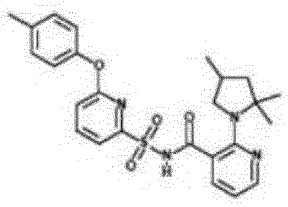
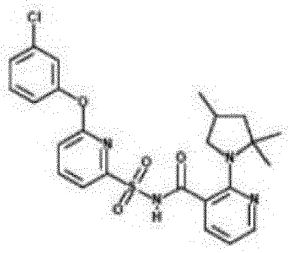
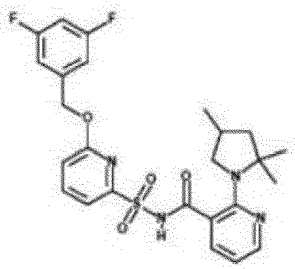
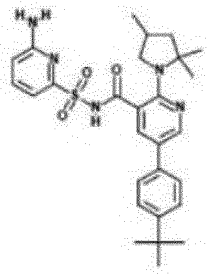
2410	2411	2412
		
2413	2414	2415
		
2416	2417	2418
		
	2420	2421
		

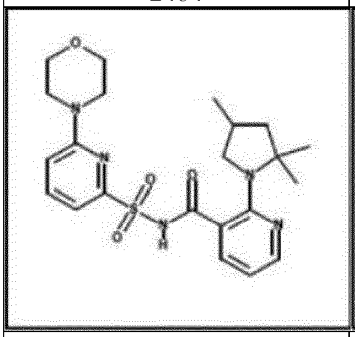
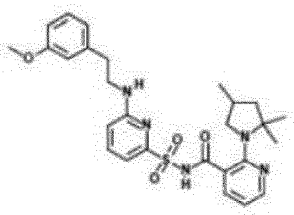
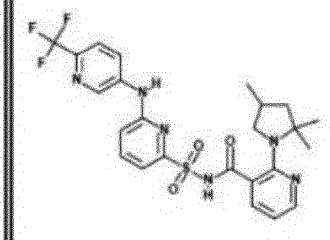
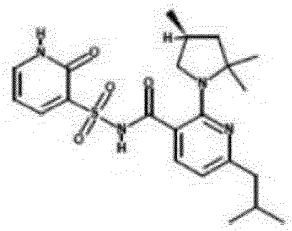
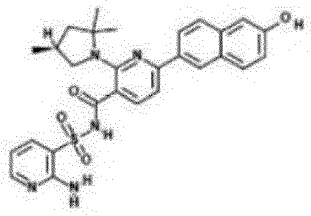
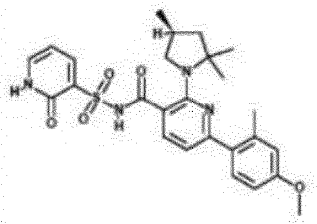
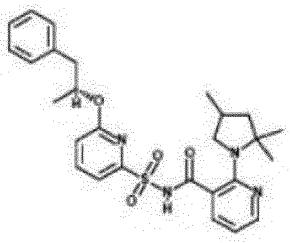
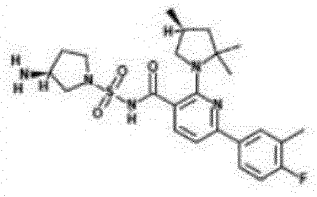
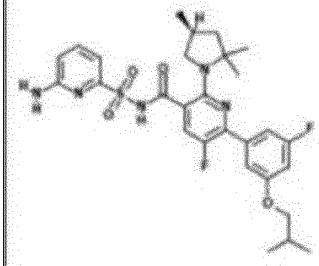
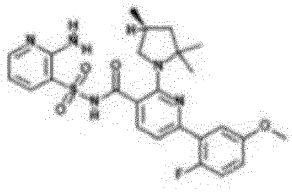
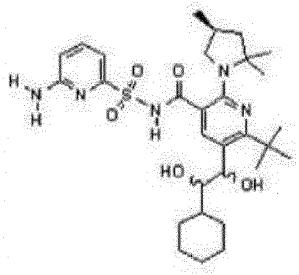
2422	2423	2424
		
2425	2426	2427
		
2428	2429	2430
		

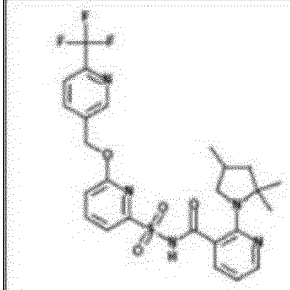
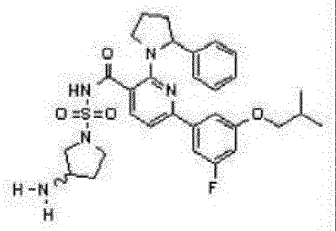
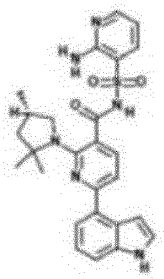
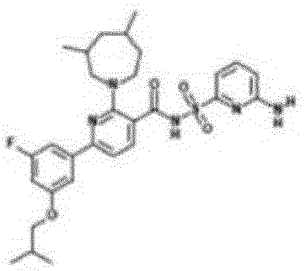
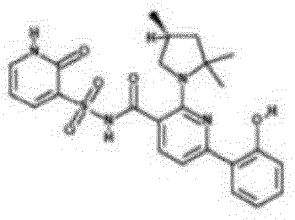
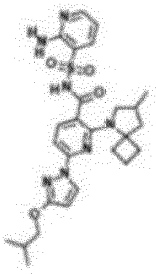
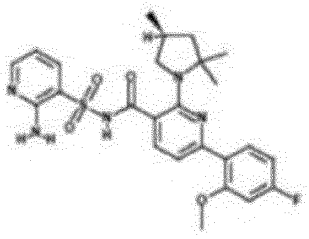
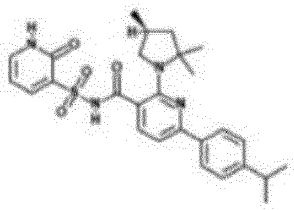
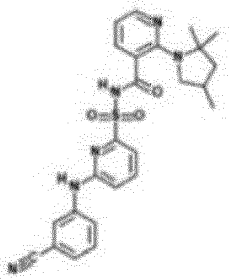
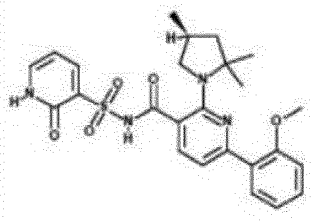
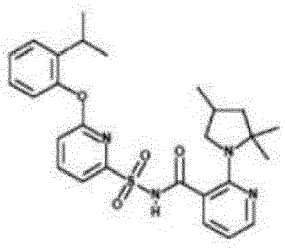
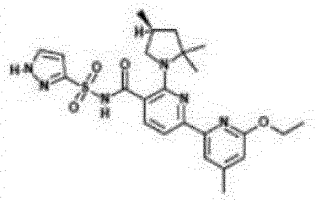
Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

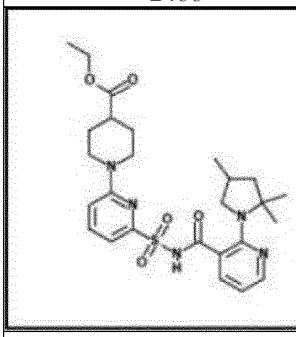
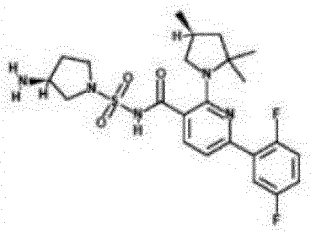
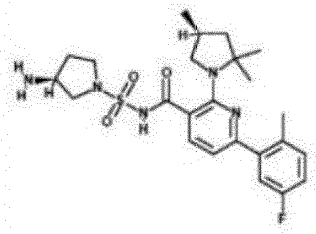
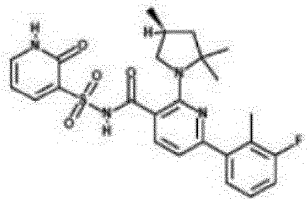
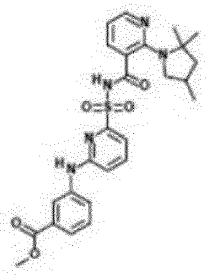
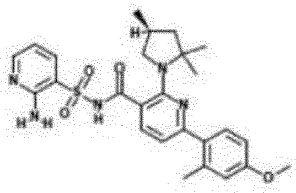
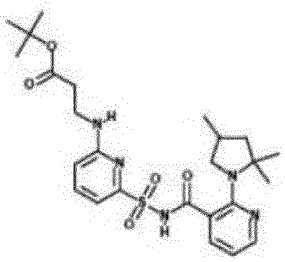
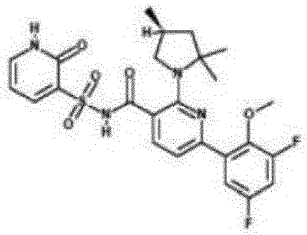
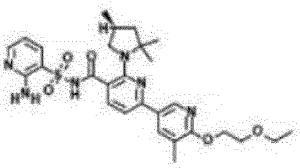
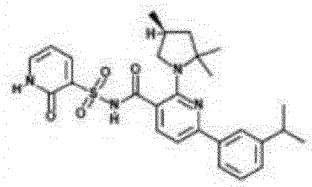
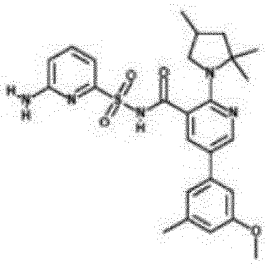
2431	2432	2433
		
2434	2435	2436
		
2437	2438	2439
		
2440	2441	2442
		

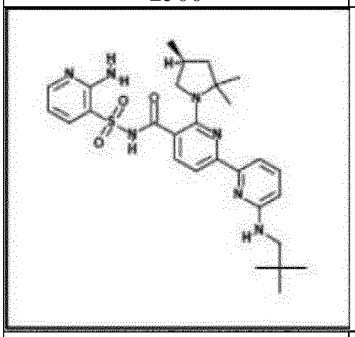
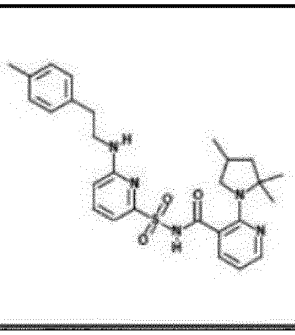
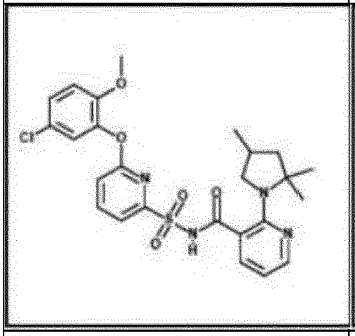
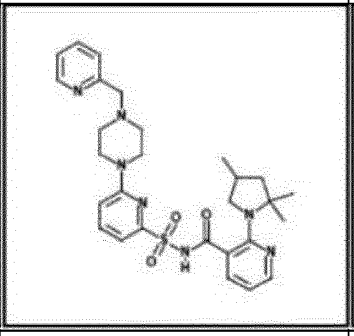
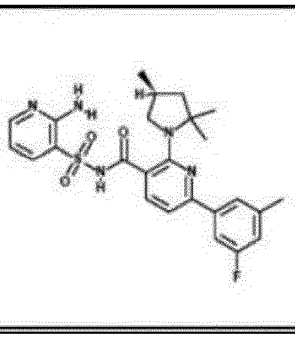
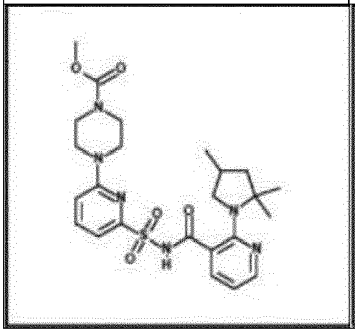
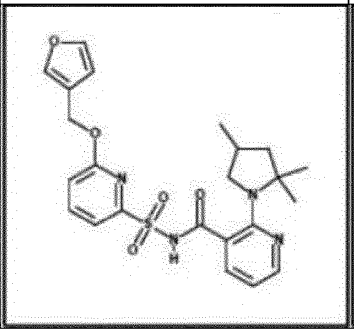
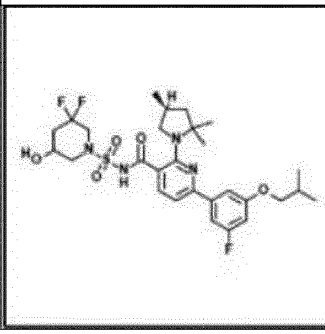
2443	2444	2445
		
2446	2447	2448
		
2449	2450	2451
		
2452	2453	2454
		

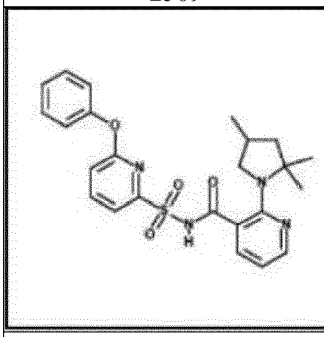
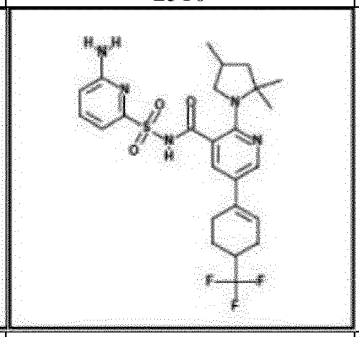
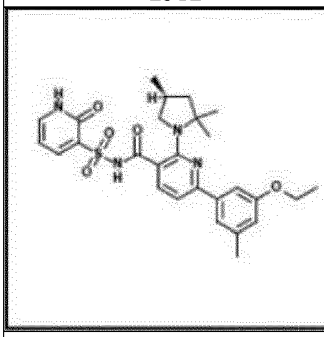
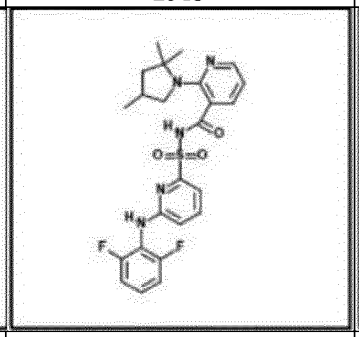
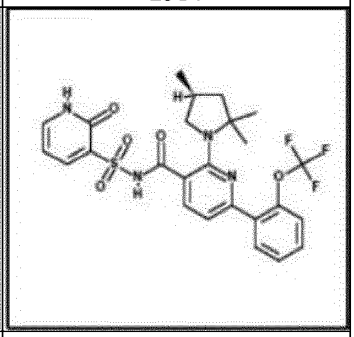
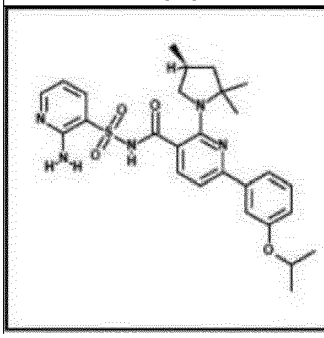
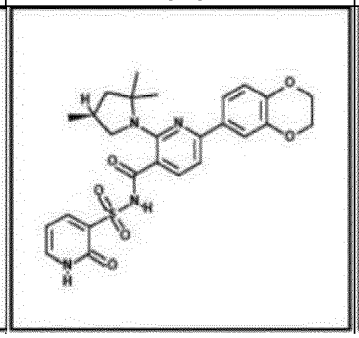
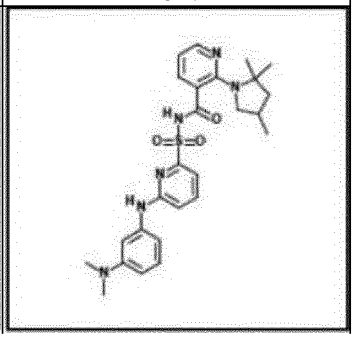
	2456	2457
		
2458	2459	2460
		
2461	2462	2463
		

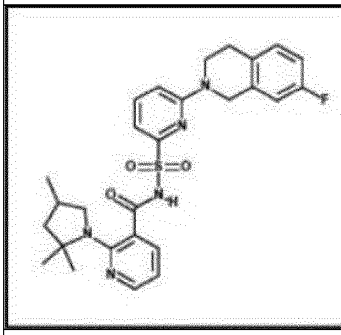
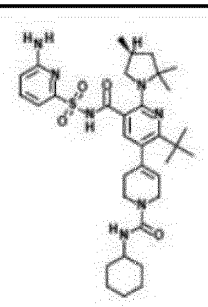
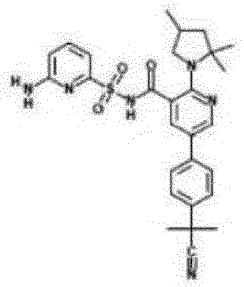
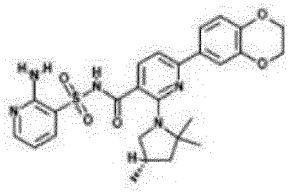
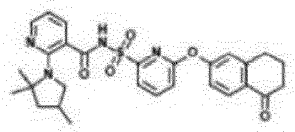
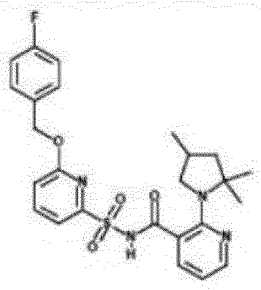
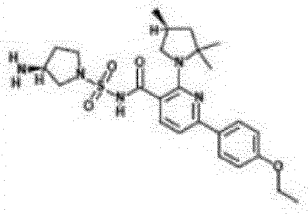
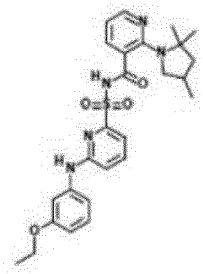
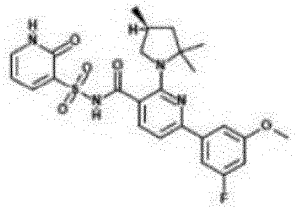
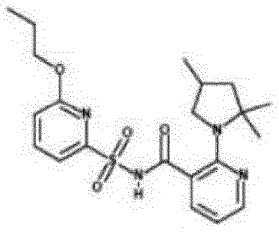
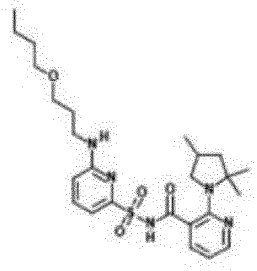
2464	2465	2466
		
2467	2468	2469
		
2470		2472
		
2473	2474	2475
		

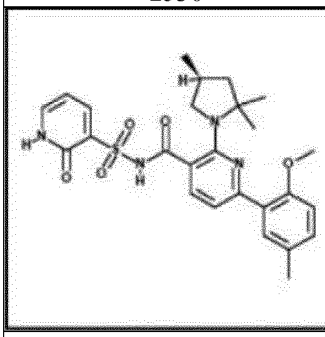
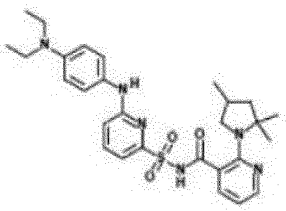
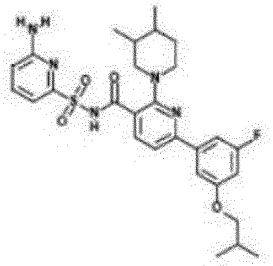
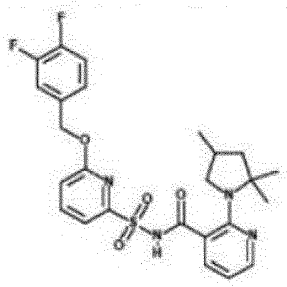
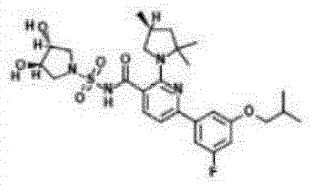
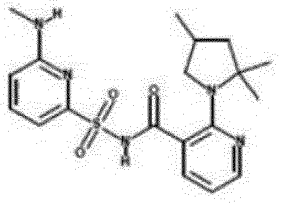
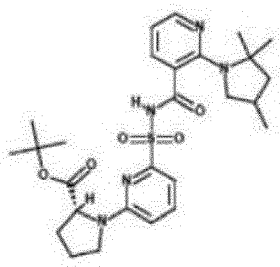
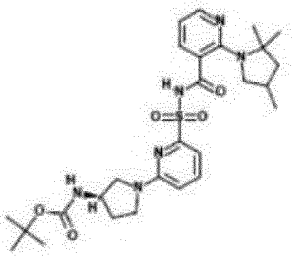
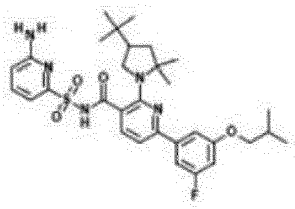
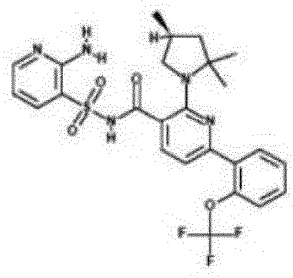
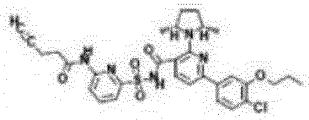
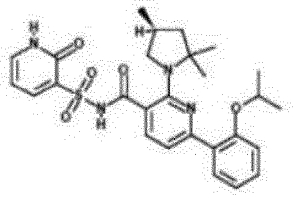
2476	2477	2478
		
2479	2480	2481
		
2482	2483	2484
		
2485	2486	2487
		

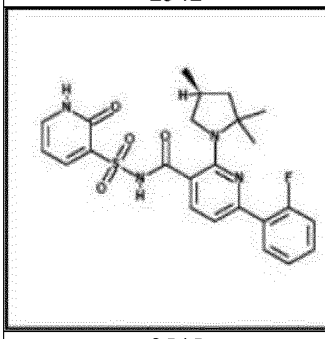
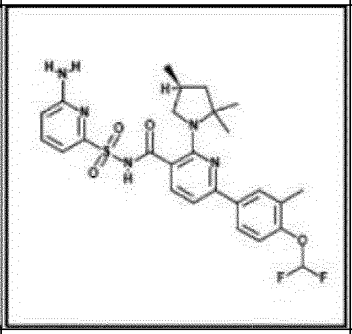
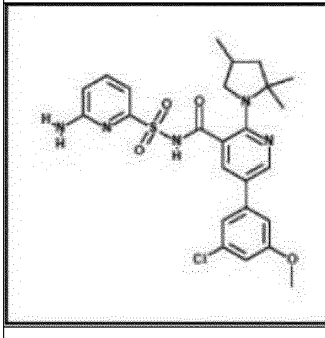
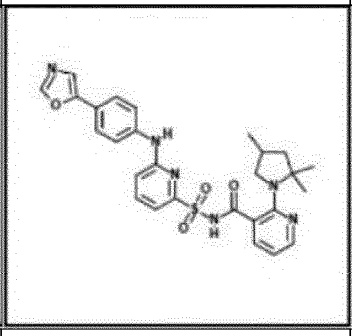
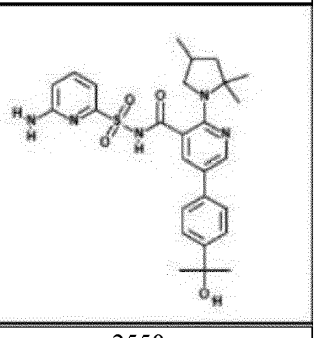
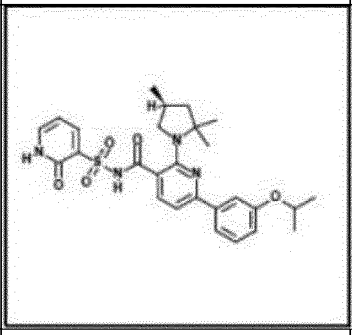
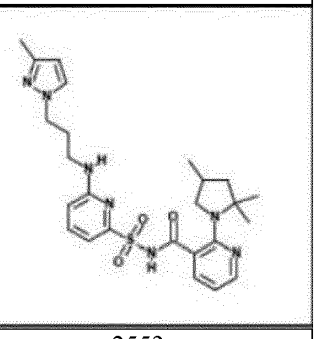
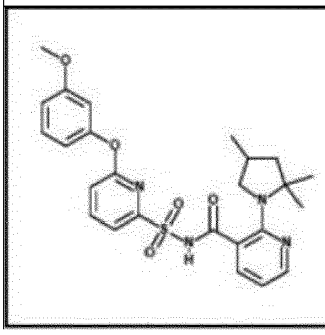
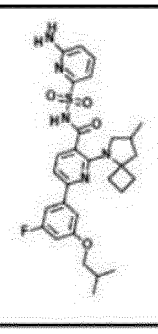
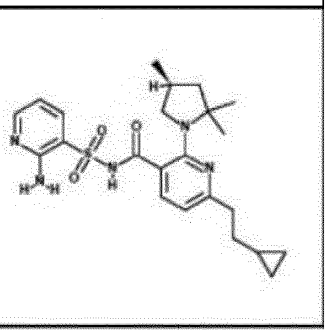
2488	2489	2490
		
2491		2493
		
2494	2495	2496
		
2497	2498	2499
		

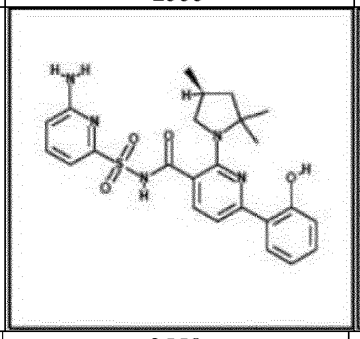
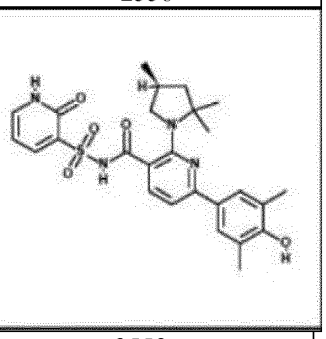
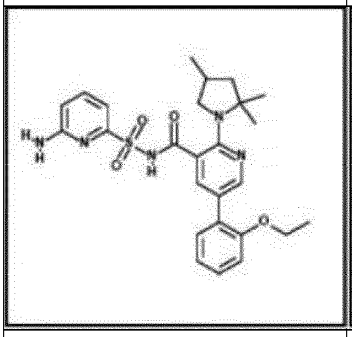
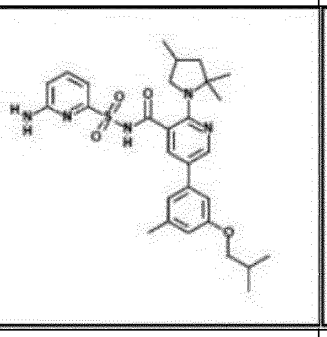
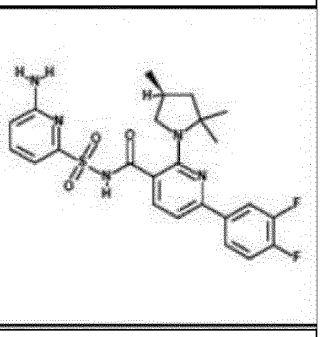
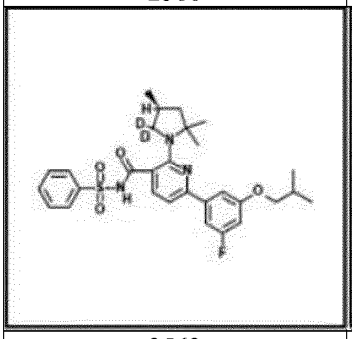
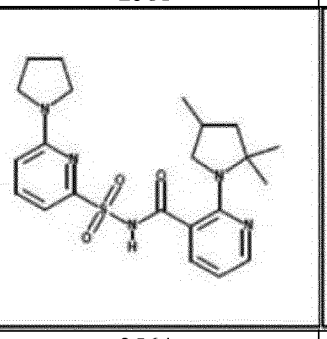
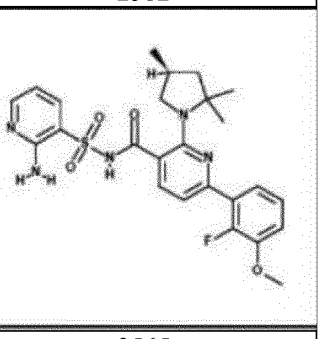
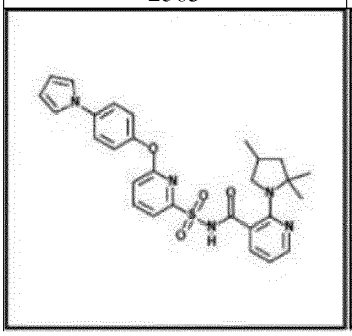
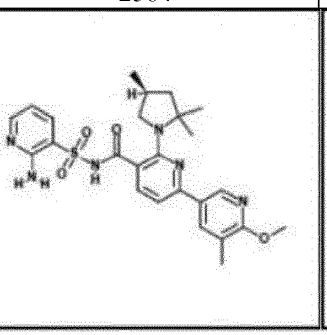
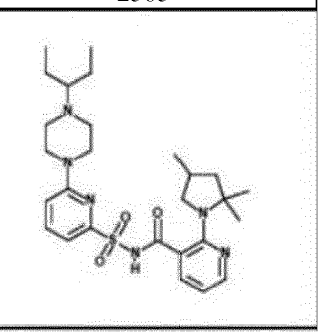
2500		2502
		
2503	2504	2505
		
2506	2507	2508
		

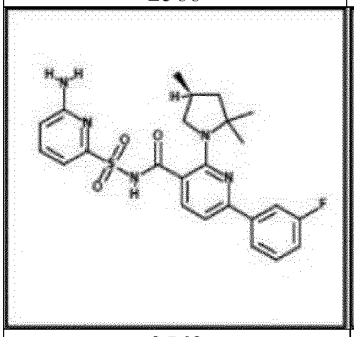
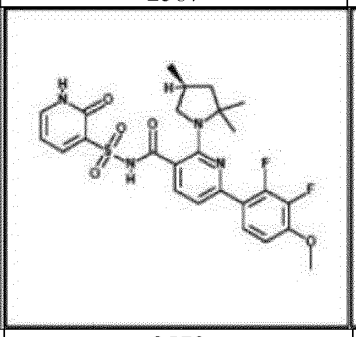
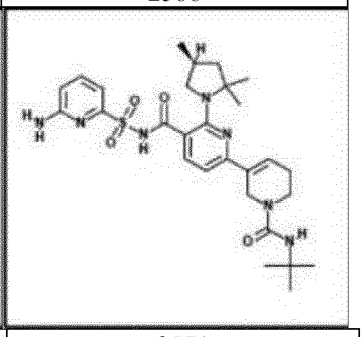
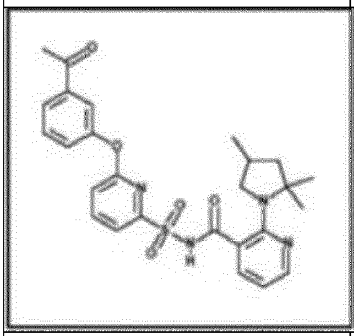
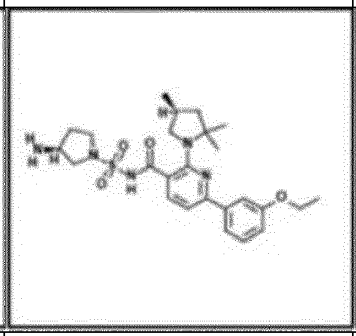
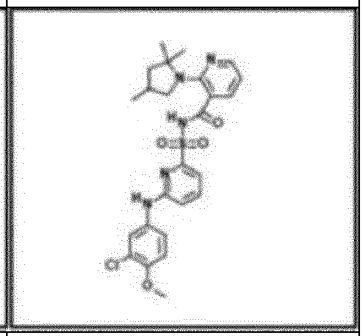
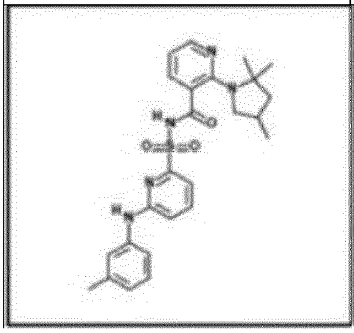
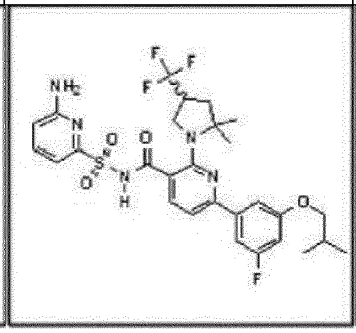
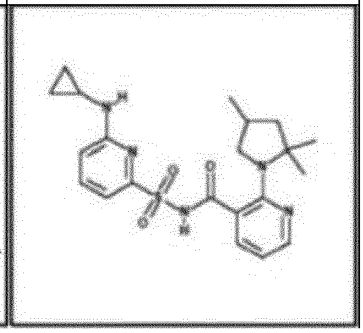
2509	2510	
		
2512	2513	2514
		
2515	2516	2517
		

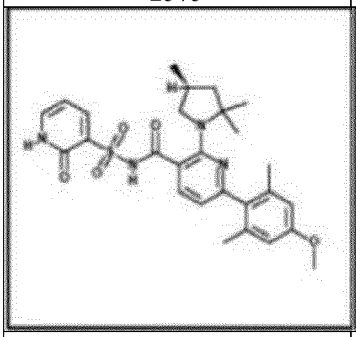
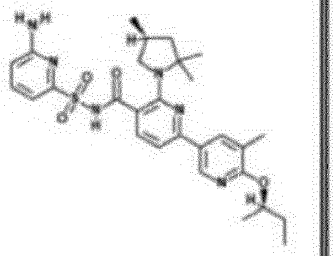
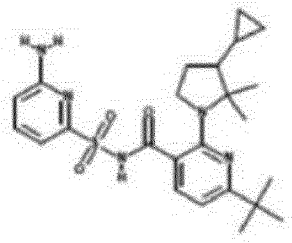
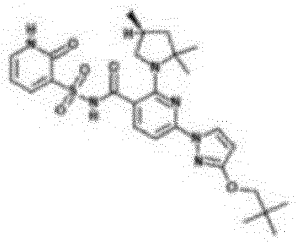
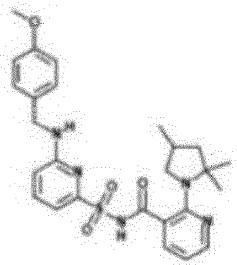
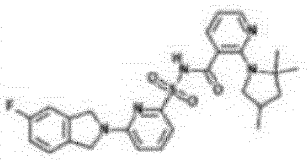
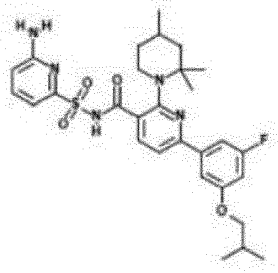
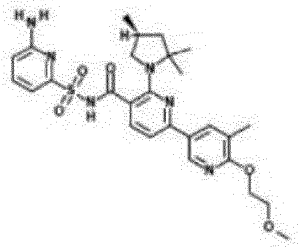
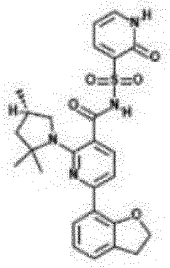
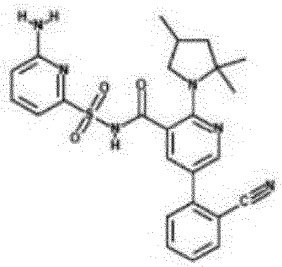
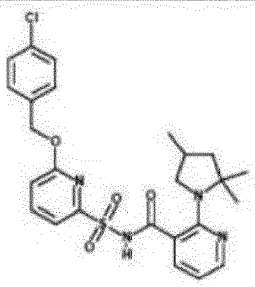
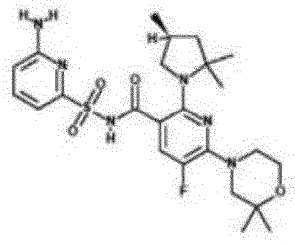
2518		2520
		
2521	2522	2523
		
2524	2525	2526
		
2527	2528	2529
		

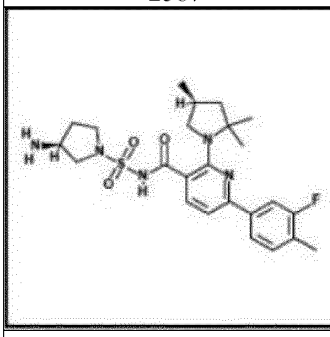
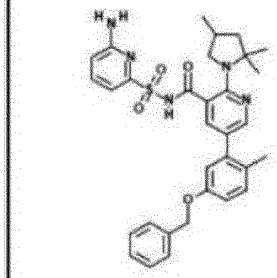
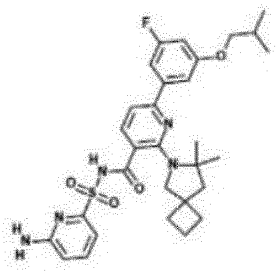
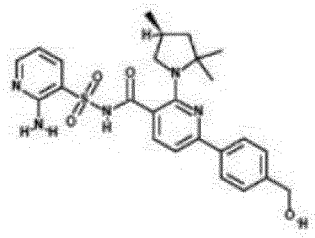
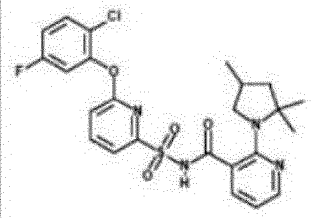
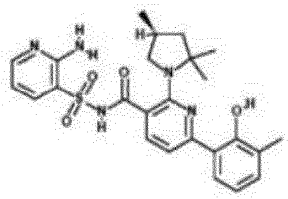
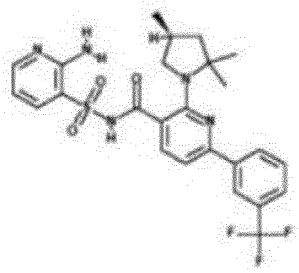
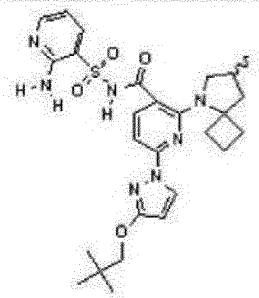
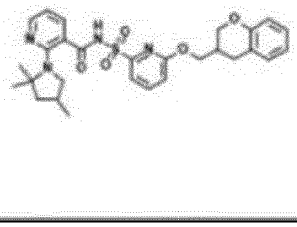
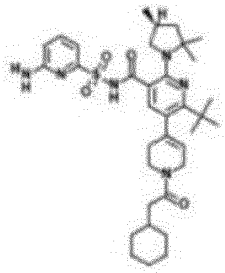
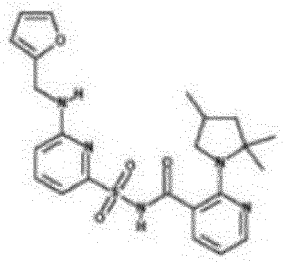
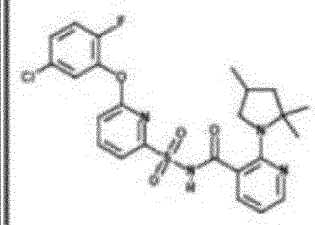
2530	2531	2532
		
2533	2534	2535
		
2536	2537	2538
		
2539	2540	2541
		

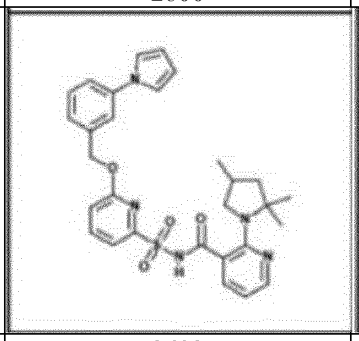
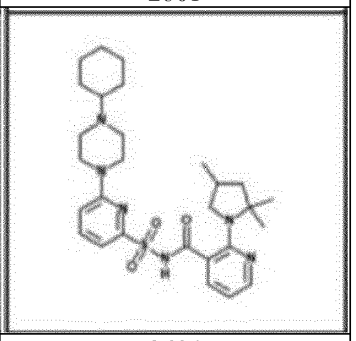
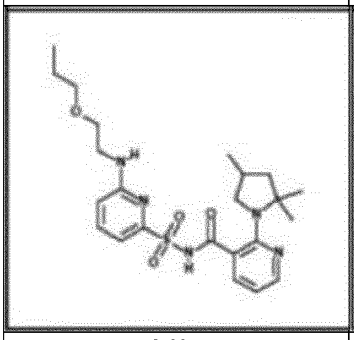
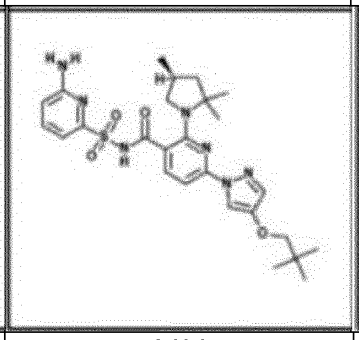
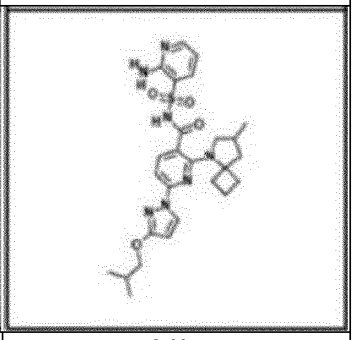
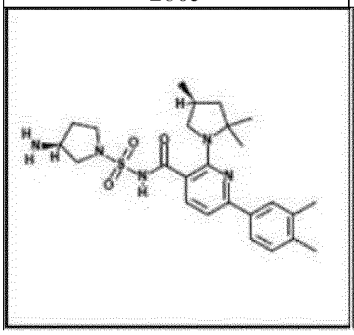
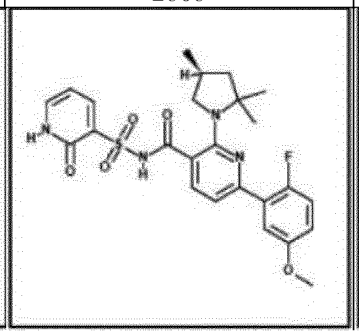
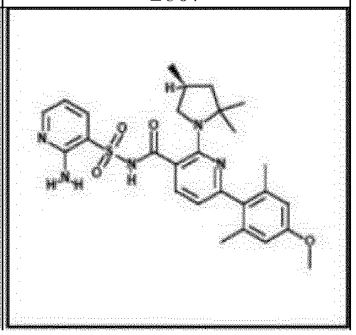
2542	2543	
		
2545	2546	2547
		
	2549	2550
		
2551	2552	2553
		

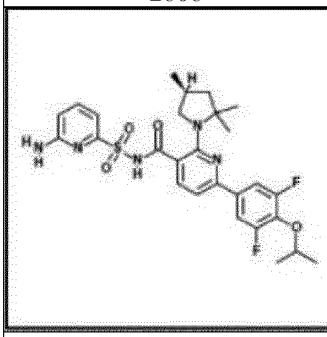
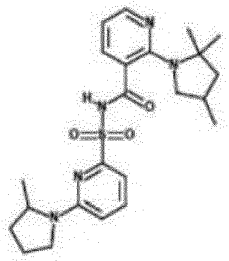
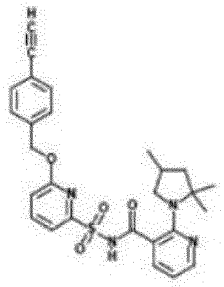
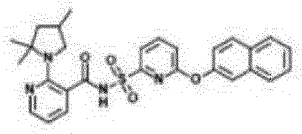
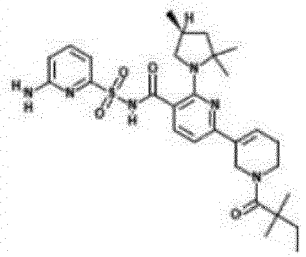
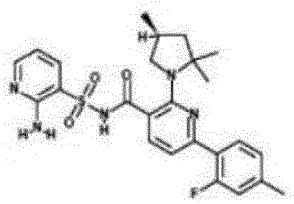
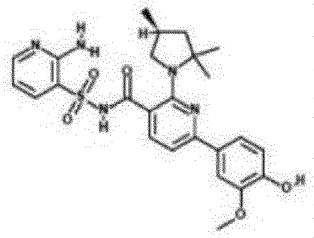
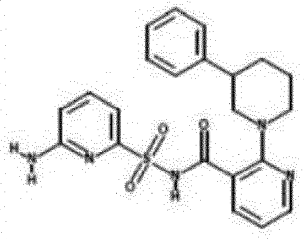
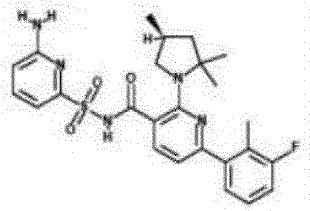
	2555	2556
		
2557	2558	2559
		
2560	2561	2562
		
2563	2564	2565
		

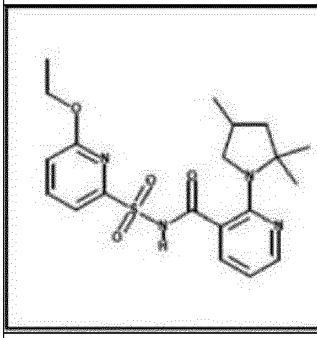
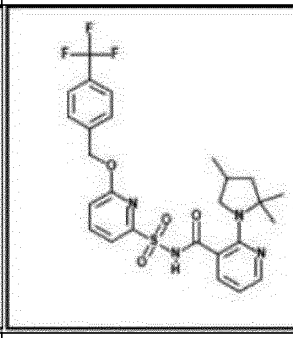
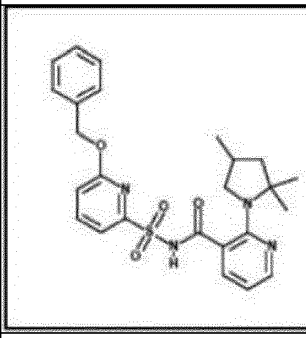
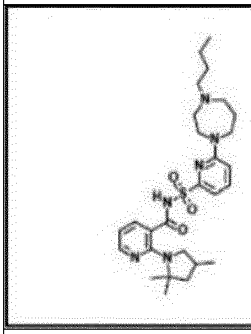
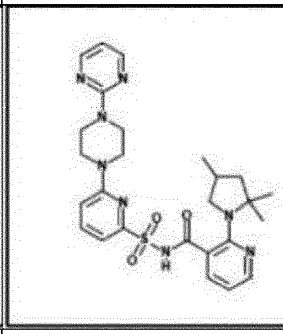
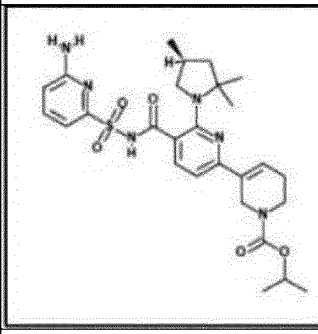
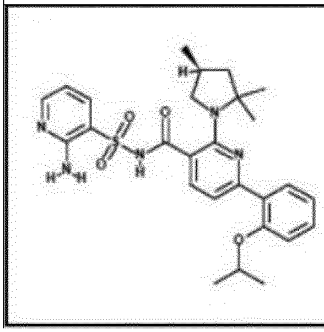
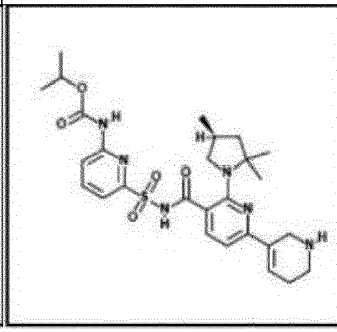
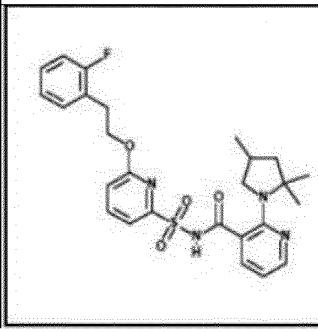
2566	2567	2568
		
2569	2570	2571
		
2572	2573	2574
		

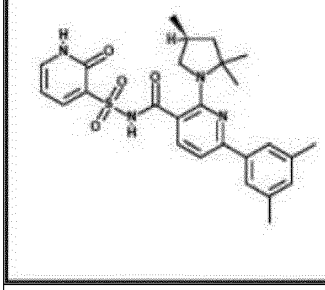
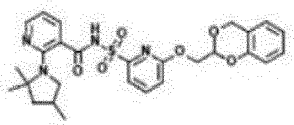
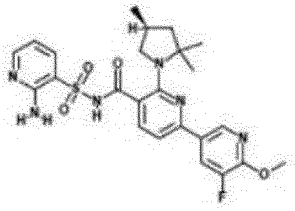
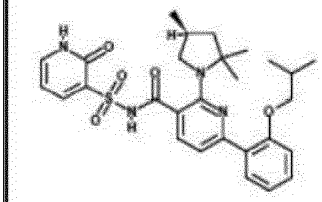
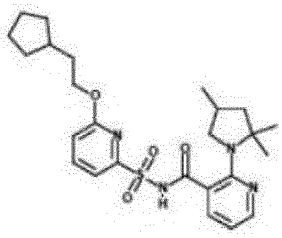
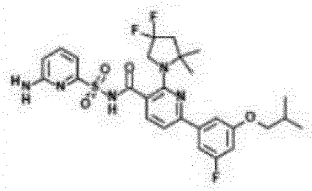
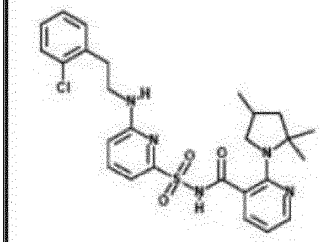
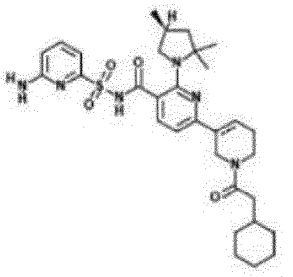
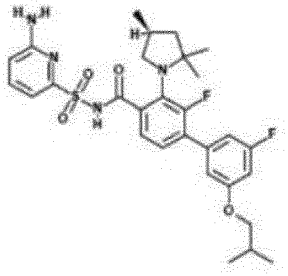
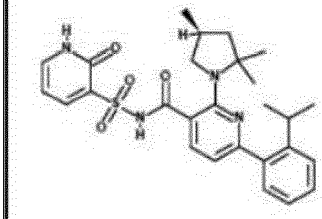
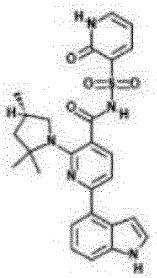
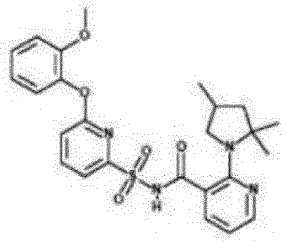
2575	2576	2577
		
2578	2579	2580
		
2581	2582	2583
		
2584	2585	2586
		

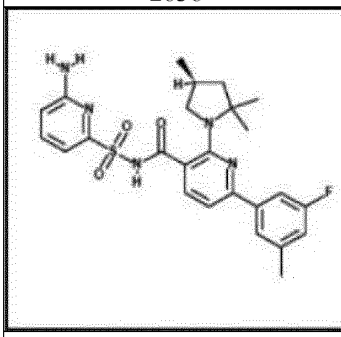
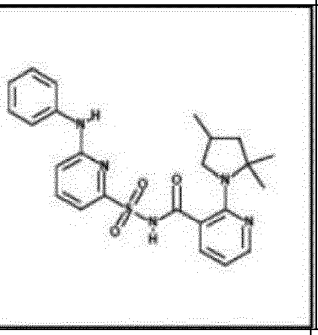
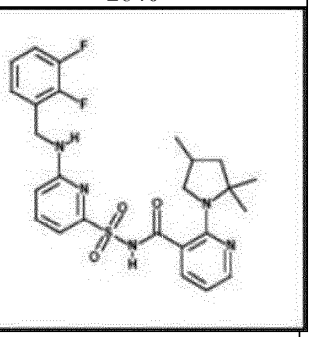
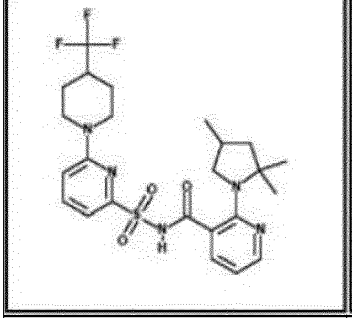
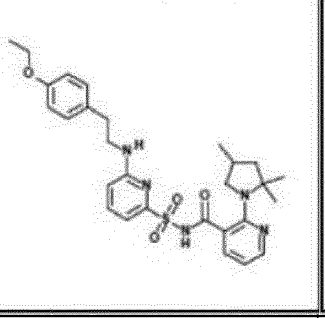
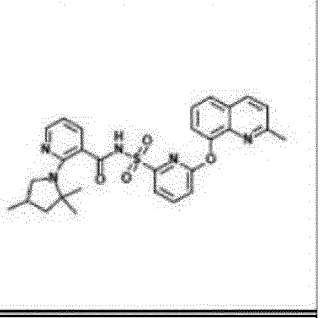
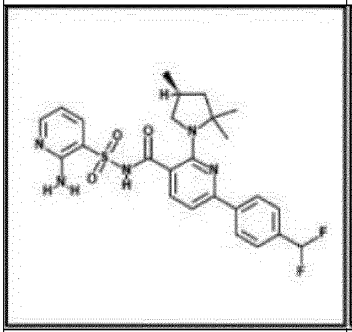
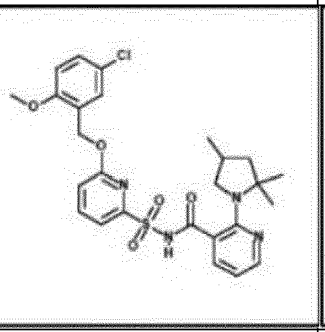
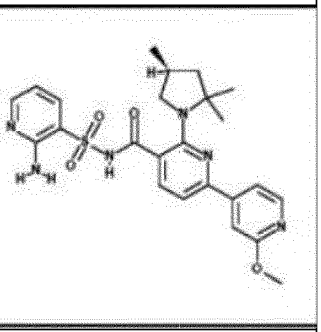
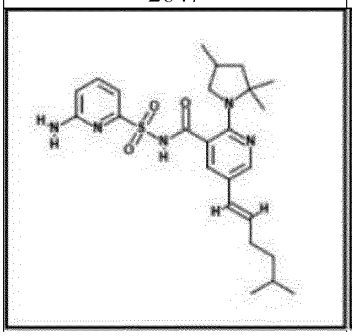
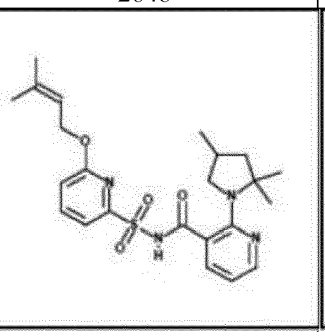
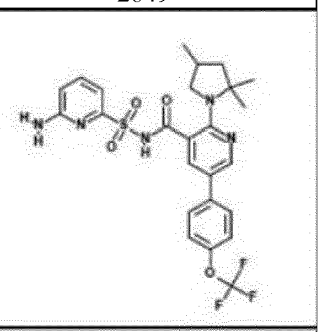
2587	2588	2589
		
2590	2591	2592
		
2593	2594	2595
		
2596	2597	2598
		

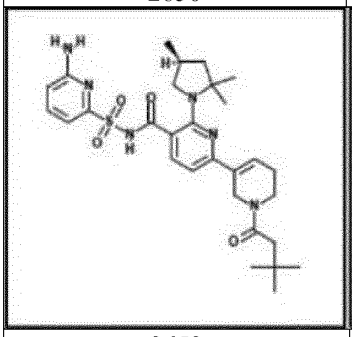
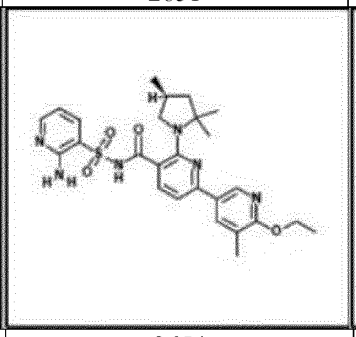
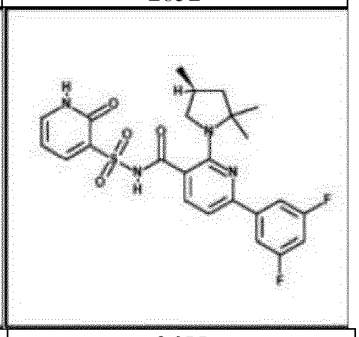
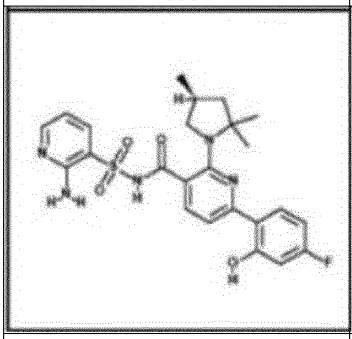
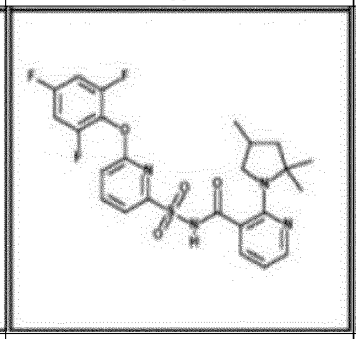
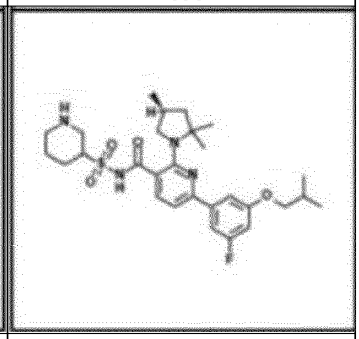
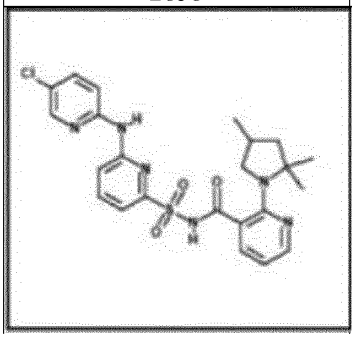
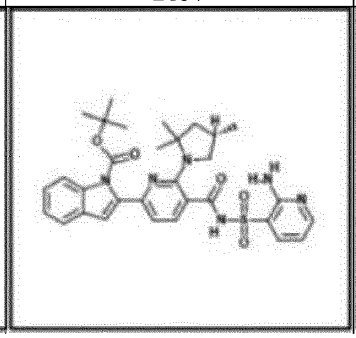
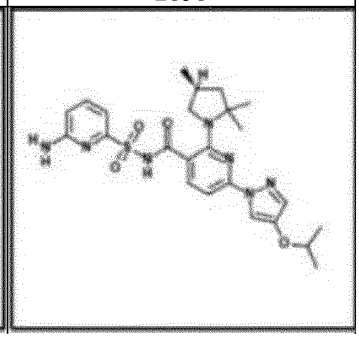
	2600	2601
		
2602	2603	2604
		
2605	2606	2607
		

2608	2609	2610
		
2611	2612	2613
		
2614	2615	2616
		

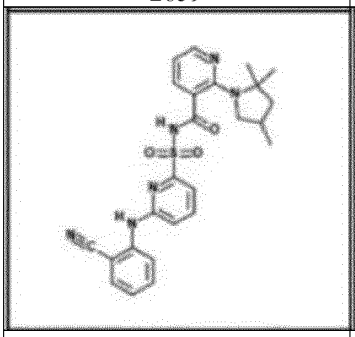
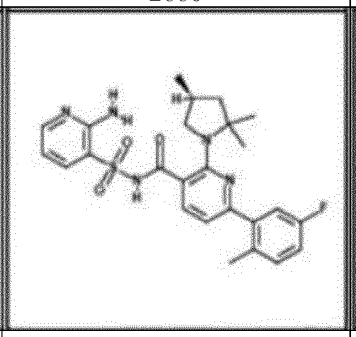
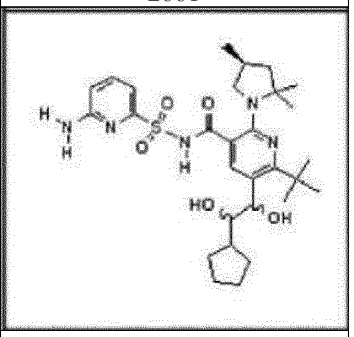
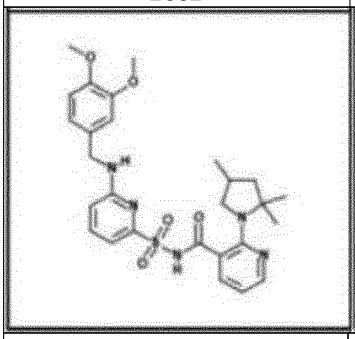
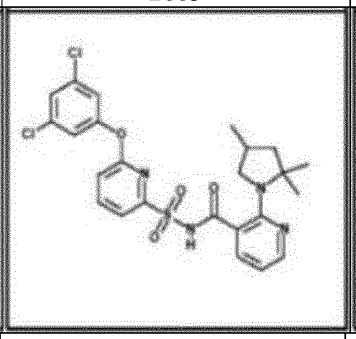
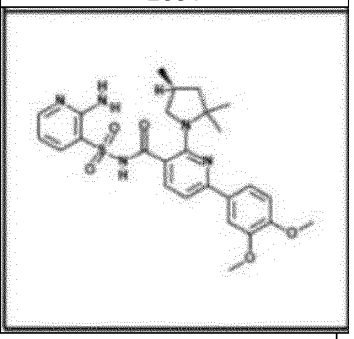
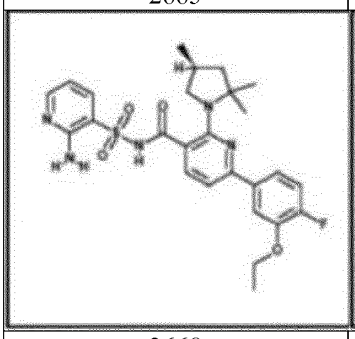
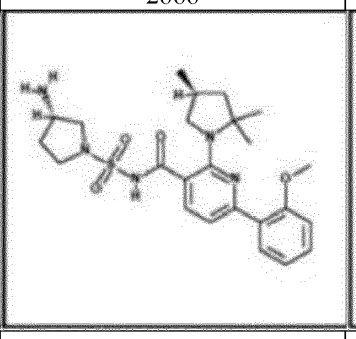
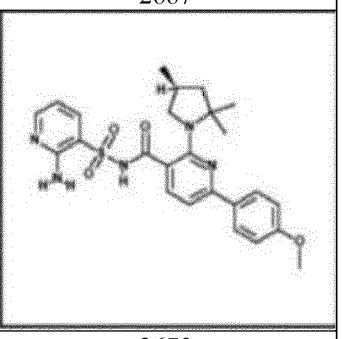
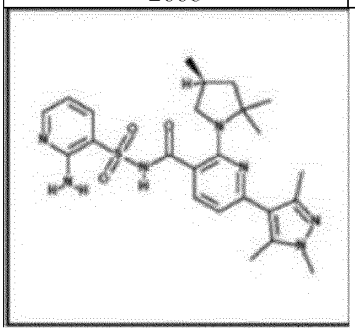
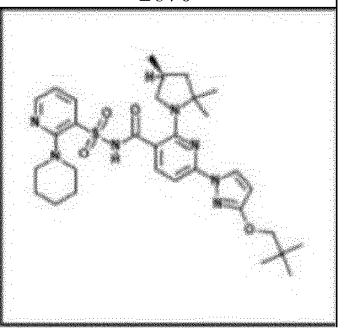
2617	2618	2619
		
2620	2621	2622
		
2623	2624	2625
		

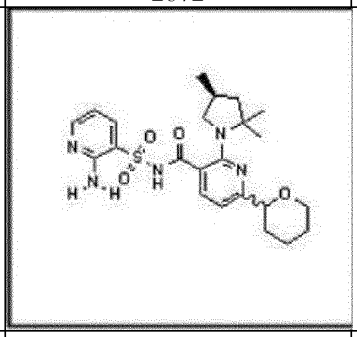
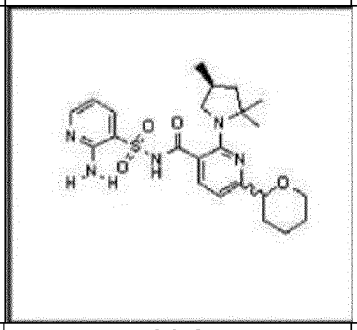
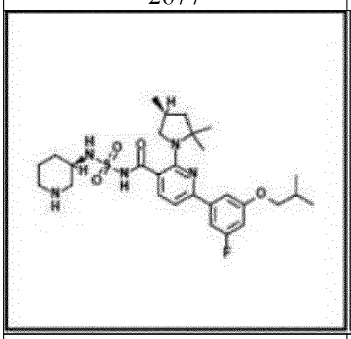
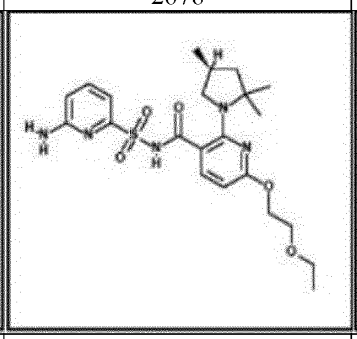
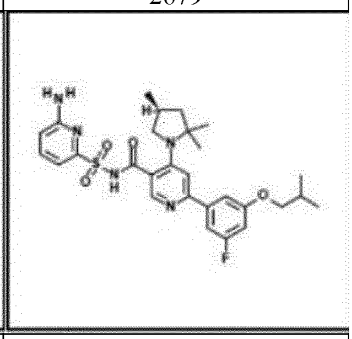
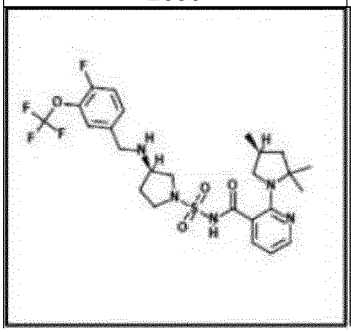
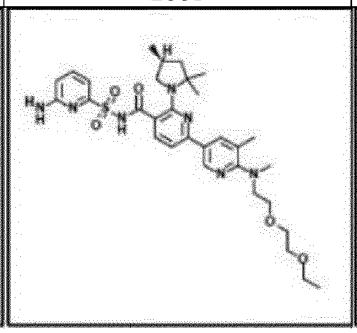
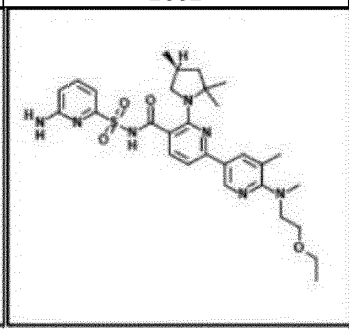
2626	2627	2628
		
2629	2630	2631
		
2632	2633	2634
		
2635	2636	2637
		

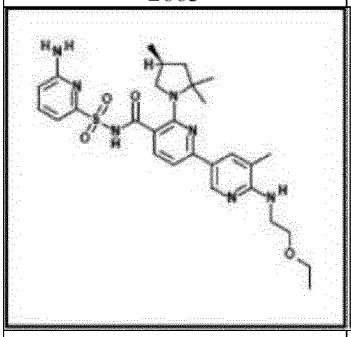
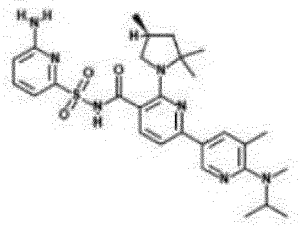
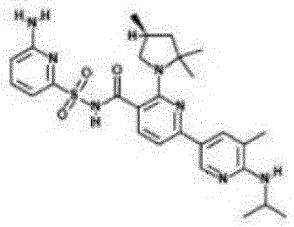
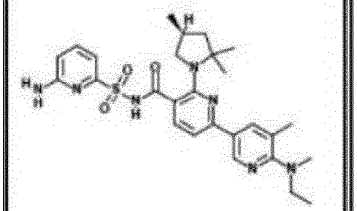
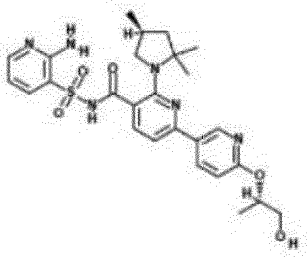
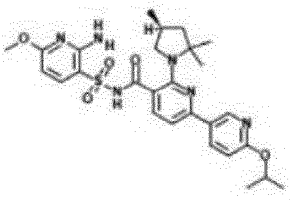
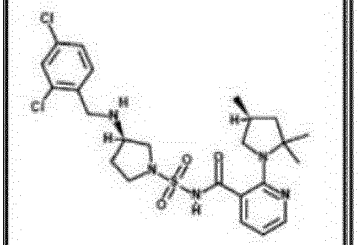
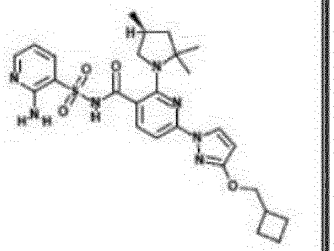
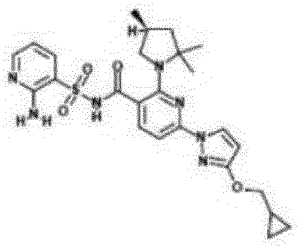
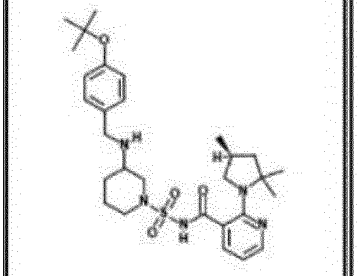
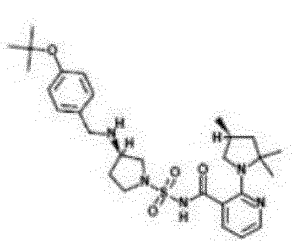
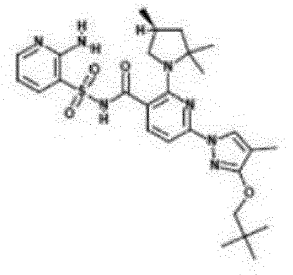
2638	2639	2640
		
2641	2642	2643
		
2644	2645	2646
		
2647	2648	2649
		

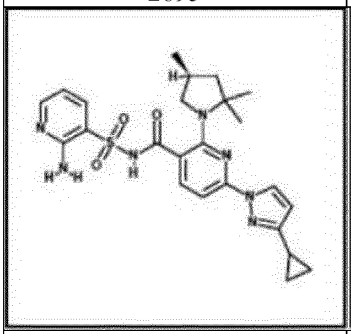
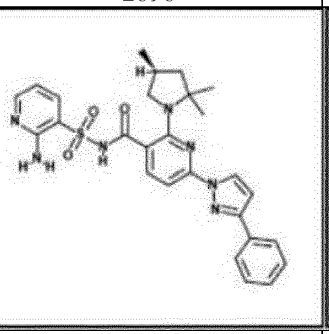
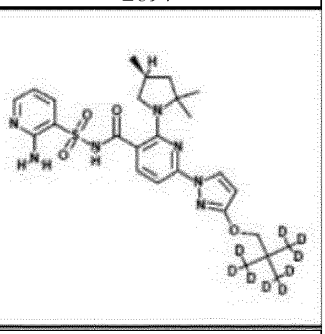
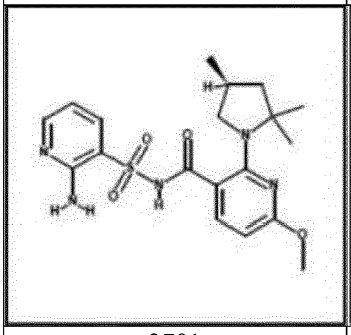
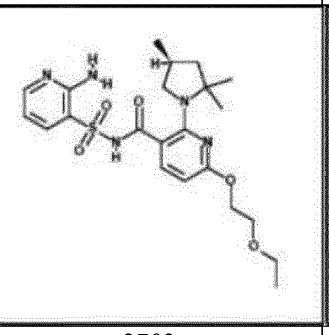
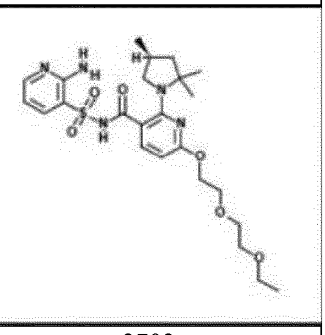
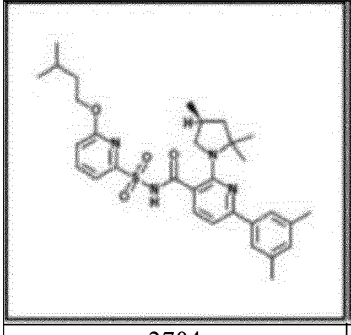
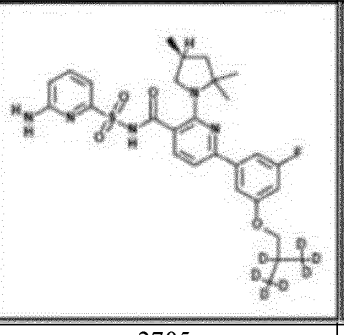
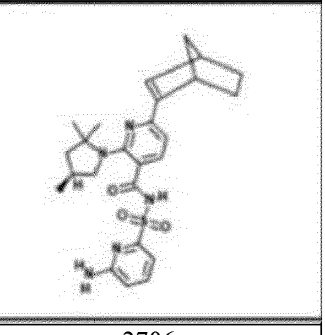
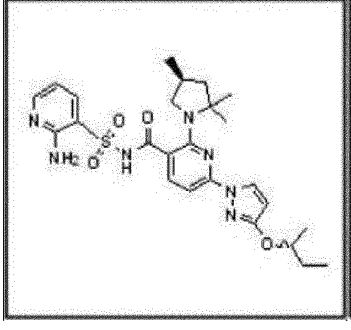
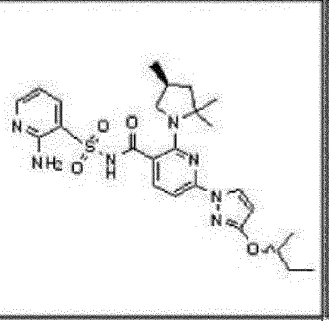
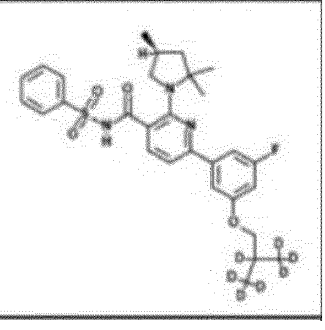
2650	2651	2652
		
2653	2654	2655
		
2656	2657	2658
		

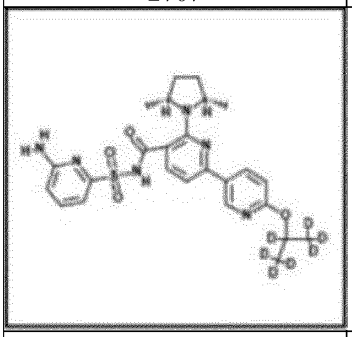
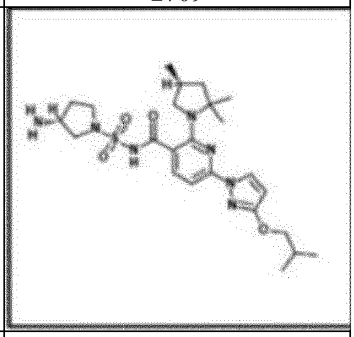
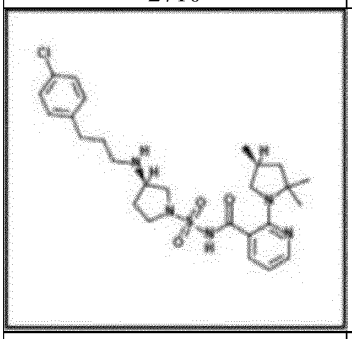
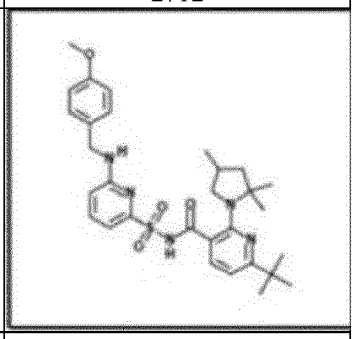
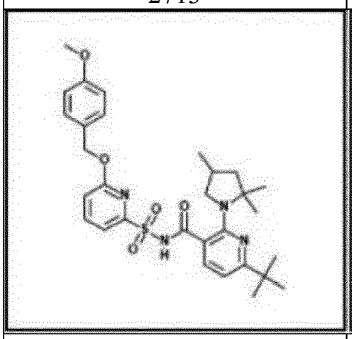
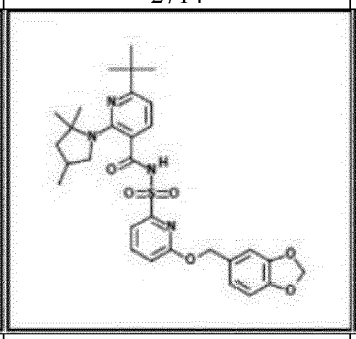
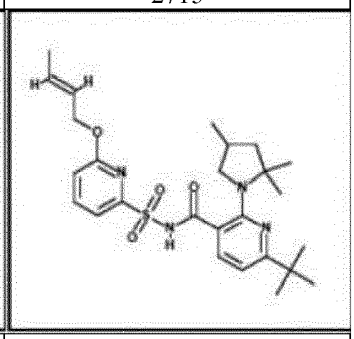
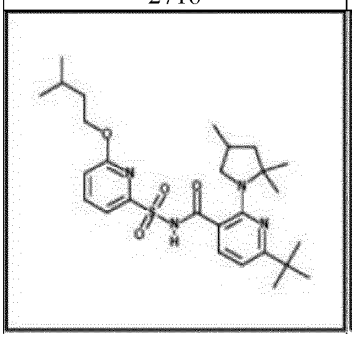
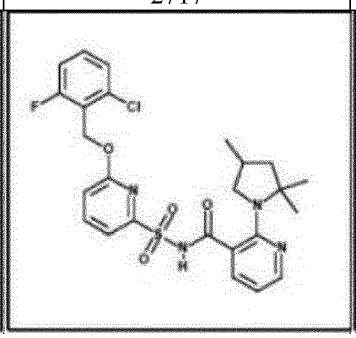
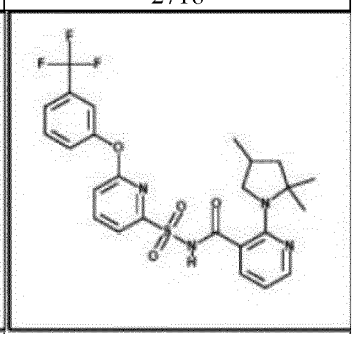
Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

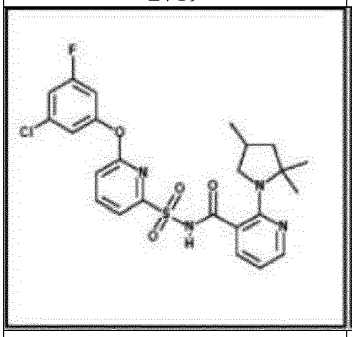
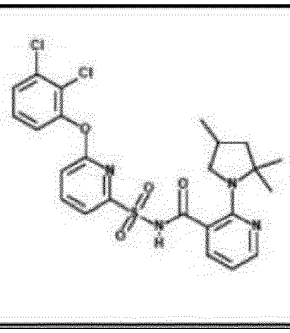
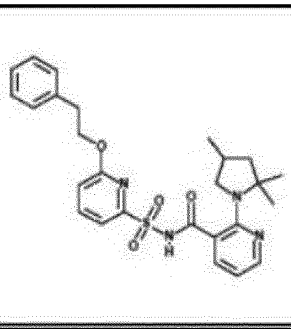
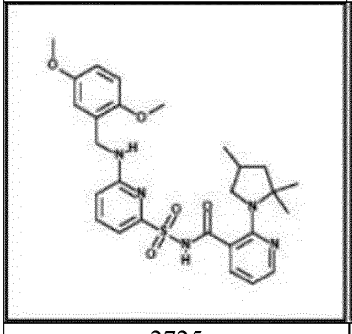
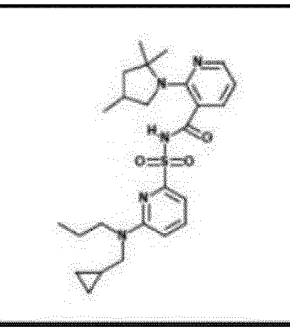
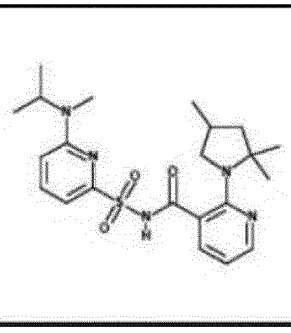
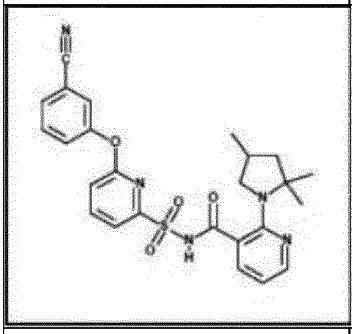
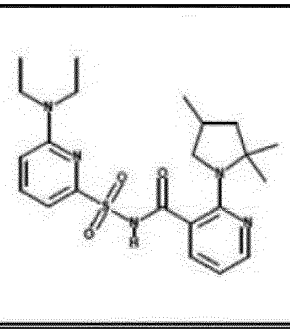
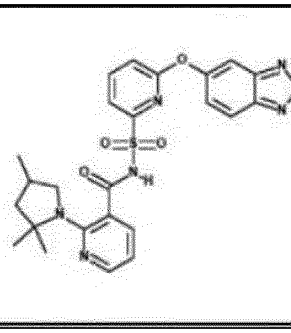
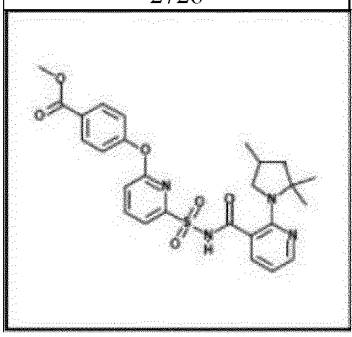
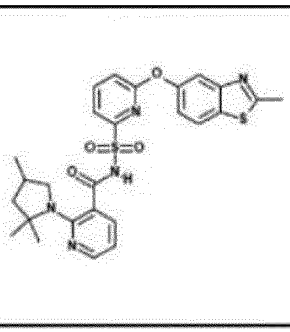
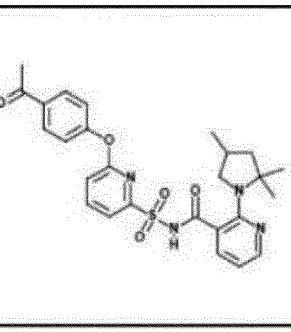
2659	2660	2661
		
2662	2663	2664
		
2665	2666	2667
		
2668		2670
		

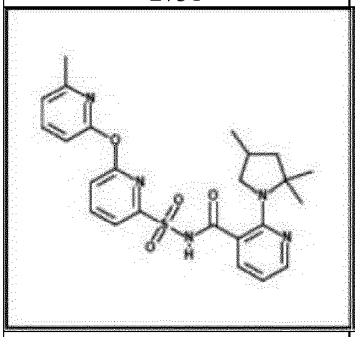
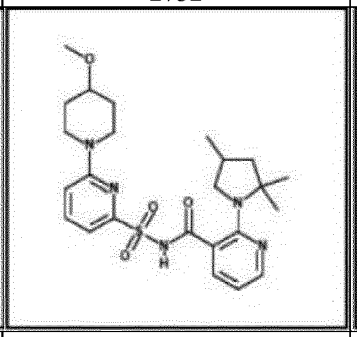
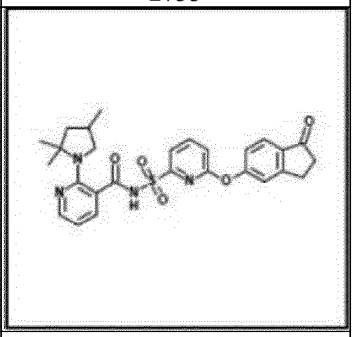
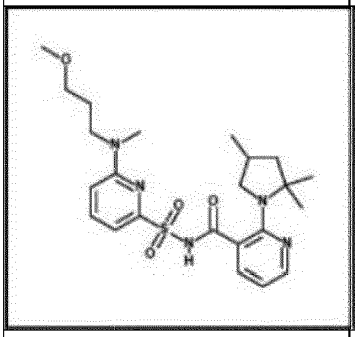
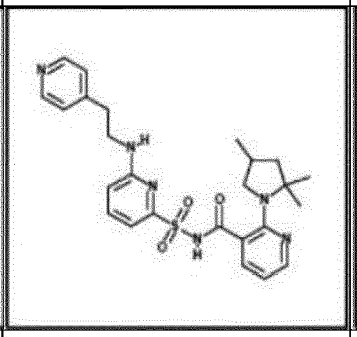
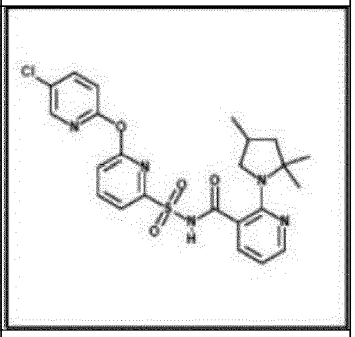
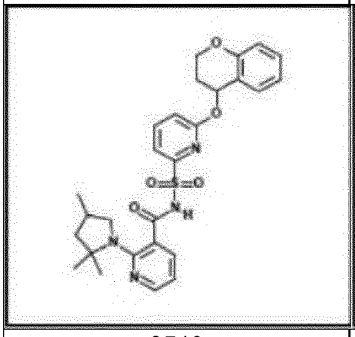
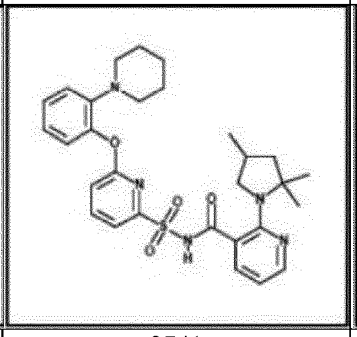
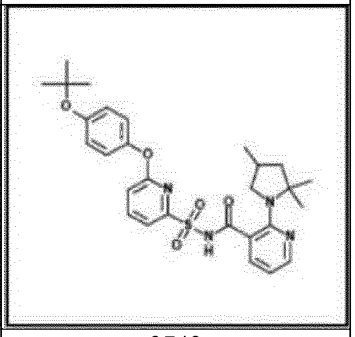
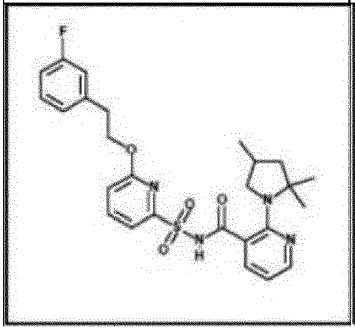
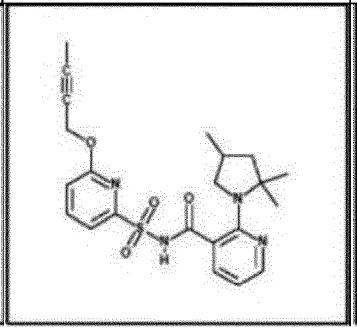
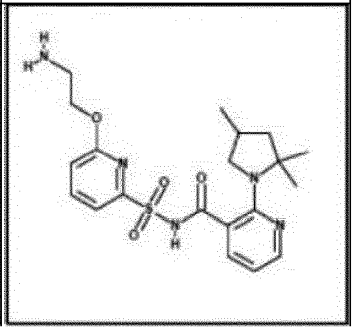
	2672	
		
	2675	
		
2677	2678	2679
		
2680	2681	2682
		

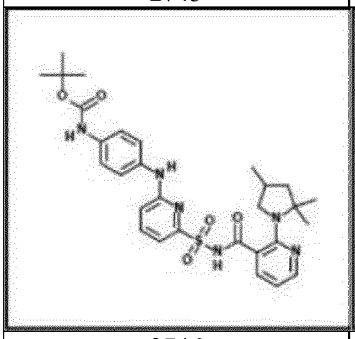
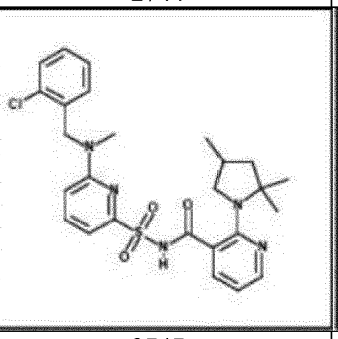
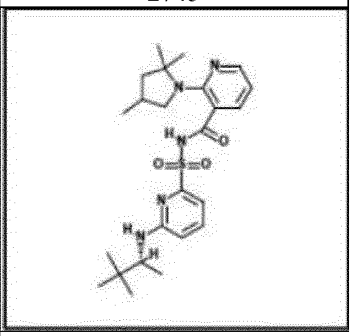
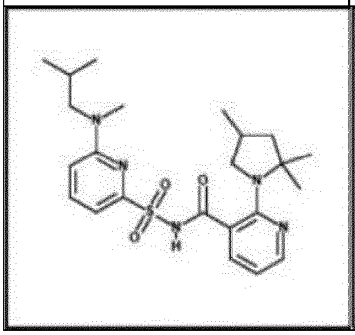
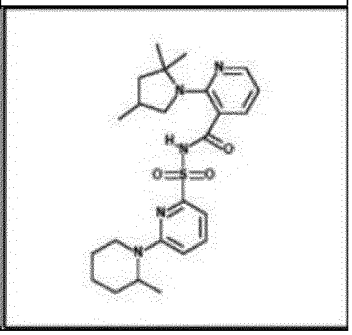
2683	2684	2685
		
2686	2687	2688
		
2689	2690	2691
		
2692	2693	2694
		

2695	2696	2697
		
2698	2699	2700
		
2701	2702	2703
		
2704	2705	2706
		

2707		2709
		
2710		2712
		
2713	2714	2715
		
2716	2717	2718
		

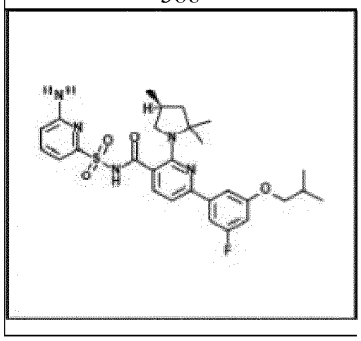
2719	2720	2721
		
2722	2723	2724
		
2725	2726	2727
		
2728	2729	2730
		

2731	2732	2733
		
2734	2735	2736
		
2737	2738	2739
		
2740	2741	2742
		

2743	2744	2745
		
2746	2747	
		

.

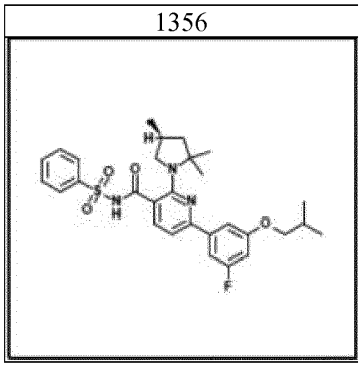
17. Composto della rivendicazione 16, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui il composto è:

368


.

18. Composto della rivendicazione 16, o un suo sale accettabile farmaceuticamente, in cui il composto è:

1356

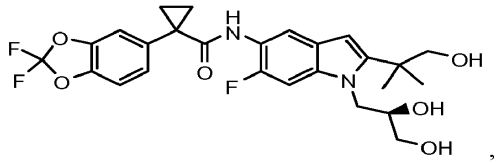


19. Composizione farmaceutica comprendente il composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 18 e un veicolo accettabile farmaceuticamente.

20. Composizione farmaceutica della rivendicazione 19, comprendente inoltre uno o più agenti terapeutici aggiuntivi.

21. Composizione farmaceutica della rivendicazione 20, in cui gli uno o più agenti terapeutici aggiuntivi comprendono un modulatore di CFTR.

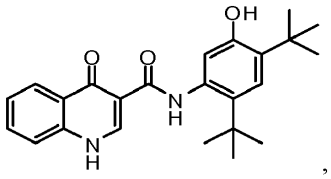
22. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 20 o 21, in cui almeno un agente terapeutico aggiuntivo è



,

o suo sale accettabile farmaceuticamente.

23. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 20 fino a 22, in cui almeno un agente terapeutico aggiuntivo è



,

o suo sale accettabile farmaceuticamente.

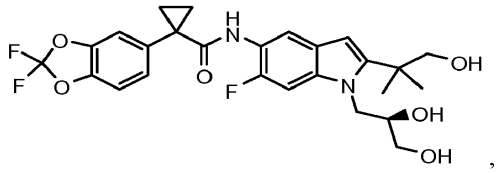
24. Composto o sale di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 18, o composizione farmaceutica di una

qualsiasi delle rivendicazioni 19 fino a 23, per uso in un metodo per trattare fibrosi cistica in un paziente.

25. Composto, sale, o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 24, in cui il metodo comprendente inoltre il somministrare al paziente uno o più agenti terapeutici aggiuntivi prima, contemporaneamente, o dopo il composto di una qualsiasi delle rivendicazioni 1 fino a 18 o la composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 19 fino a 23.

26. Composto, sale, o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 25, in cui gli uno o più agenti terapeutici aggiuntivi comprendono un modulatore di CFTR.

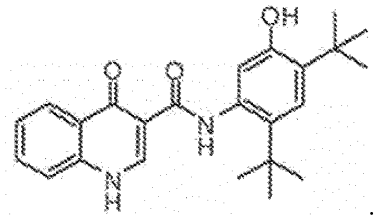
27. Composto, sale, o composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 25 o 26, in cui almeno un agente terapeutico aggiuntivo è



,

o un suo sale accettabile farmaceuticamente.

28. Composto, sale, o composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 25 o 26, in cui almeno un agente terapeutico aggiuntivo è:



.

29. Composto, sale, o composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 24 fino a 28, in cui il paziente è omozigote nella mutazione F508del; o in cui il paziente è eterozigote nella mutazione F508del.

Figure 1

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.1A>G	p.? (unknown)	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A46D
c.165-1G>A	No protein name	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	No protein name	405+1G->A
c.274-1G>A	No protein name	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	No protein name	621+1G->T

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	No protein name	711+1G->T
c.579+3A>G	No protein name	711+3A->G
c.579+5G>A	No protein name	711+5G->A
c.580-1G>T	No protein name	712-1G->T
c.595C>T	p.His199Tyr	H199Y
c.613C>T	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu206Trp	L206W
c.658C>T	p.Gln220X	Q220X
c.680T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGGAGAATGATGATGAAGTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX12	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ile	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX28	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	Q359K/T360K

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	No protein name	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A or c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	No protein name	1341+1G->A
c.1210-12[5]	No protein name	5T
c.1210-12[7]	No protein name	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	No protein name	1525-1G->A
c.1397C>A or c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	No protein name	1717-8G->A
c.1585-1G>A	No protein name	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C or c.1647T>G	p.Ser549Arg	S549R

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	No protein name	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	No protein name	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	No protein name	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	No protein name	1898+1G->A
c.1766+1G>C	No protein name	1898+1G->C
c.1766+3A>G	No protein name	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9insA	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G‡
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G‡
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.2125C>T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	No legacy name
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	No protein name	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A or c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.2547C>A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.2657+2_2657+3insA	No protein name	2789+2insA
c.2657+5G>A	No protein name	2789+5G->A
c.2658-1G>C	No protein name	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	No protein name	3120G->A
c.2988+1G>A	No protein name	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	No protein name	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	No protein name	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	No protein name	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A or c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCAA	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A or c.3612G>A	p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	No protein name	3849+10kbC->T

Figure 1 Continued

Mutation cDNA Name	Mutation Protein Name	Mutation Legacy Name
c.3718-1G>A	No protein name	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.3764C>A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3846G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	No protein name	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGTTinsAA	No protein name	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	No protein name	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

EX5833R – TRADUZIONE LEGENDE

Mutation cDNA name	Nome mutazione cDNA
Mutation protein name	Nome mutazione proteina
Mutation legacy name	Nome mutazione eredità
Unknown	Ignoto
No protein name	Nessun nome di proteina
Figure 1 continued	Figura 1 segue

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B