

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 207**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2018 PCT/IB2018/053818**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18220531**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2018 E 18734297 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2022 EP 3630771**

54 Título: **Compuestos bicíclicos 5,6-condensados y composiciones para el tratamiento de enfermedades parasitarias**

30 Prioridad:

31.05.2017 US 201762513211 P

06.11.2017 US 201762581919 P

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

03.11.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JIRICEK, JAN;
LERARIO, ISABELLE K.;
LIANG, FANG;
LIU, XIAODONG;
MOLTENI, VALENTINA;
NAGLE, ADVAIT SURESH;
NG, SHUYI PEARLY;
RATNIKOV, MAXIM;
SMITH, JEFFREY M. y
XIE, YONGPING**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 927 207 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos 5,6-condensados y composiciones para el tratamiento de enfermedades parasitarias

5 Campo de la invención

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

10 La solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. con el número de serie 62/513.211 presentada el 31 de mayo de 2017 y la solicitud provisional de los EE. UU. con el número de serie 62/581.919 presentada el 6 de noviembre de 2017.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antiparasitaria contra protozoos cinetoplásticos.

Antecedentes de la invención

20 La leishmaniasis es una enfermedad provocada por parásitos protozoarios que pertenecen al género *Leishmania* y se transmite por la picadura de determinadas especies de flebotomos. Hay cuatro formas principales de leishmaniasis. La leishmaniasis cutánea es la forma más común de leishmaniasis. La leishmaniasis visceral, la forma más grave en la que los parásitos migran a los órganos vitales, es provocada por el parásito *Leishmania donovani* y es potencialmente mortal si no se trata. Afecta hasta a 12 millones de personas en todo el mundo, con 1,5-2 millones de casos nuevos cada año. La forma visceral de la leishmaniasis tiene una incidencia estimada de 500.000 casos nuevos y 60.000 muertes cada año.

25 Las dos terapias principales para la leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio estibogluconato de sodio (Pentostam®) y antimonio de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede provocar efectos secundarios indeseables. La anfotericina (AmBisome®) es ahora el tratamiento de elección. La miltefosina (Impavido®) y la paromomicina son las otras alternativas de tratamiento.

30 La anfotericina (AmBisome) es cara y debe administrarse por vía intravenosa. La paromomicina requiere inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es un problema importante. La miltefosina es un fármaco oral y ha demostrado ser más eficaz y mejor tolerado que otros fármacos. Sin embargo, existen problemas asociados al uso de miltefosina que surgen de su teratogenia y farmacocinética. Se demostró que la miltefosina se eliminaba mucho más lentamente del cuerpo y aún era detectable cinco meses después de finalizar el tratamiento. La presencia de concentraciones subterapéuticas de miltefosina en la sangre más allá de cinco meses después del tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes; además, deben reconsiderarse las medidas para prevenir los riesgos teratogénicos de la miltefosina. Actualmente, no hay vacunas en uso rutinario.

40 La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical provocada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* se transmite habitualmente a los seres humanos y otros mamíferos a través de las "vinchucas" hematófagas de la subfamilia Triatominae (familia Reduviidae). Cada año, se estima que entre 10 y 15 millones de personas en todo el mundo se infectan con la enfermedad de Chagas, la mayoría de las cuales no saben que están infectadas. Cada año mueren 14.000 personas como consecuencia de la enfermedad. En América Central y del Sur, el Chagas mata a más personas que cualquier otra enfermedad transmitida por parásitos, incluyendo la malaria. El CDC estima que más de 300.000 personas con infección por *Trypanosoma cruzi* viven en los Estados Unidos.

50 Los síntomas de la enfermedad de Chagas varían a lo largo de una infección. En la fase temprana aguda, los síntomas son leves y por lo general no producen más que inflamación local en el sitio de la infección. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con tasas de curación del 60-90 %. Después de 4-8 semanas, las personas con infecciones activas entran en la fase crónica de la enfermedad de Chagas que es asintomática para el 60-80 % de las personas con infección crónica a lo largo de su vida. Sin embargo, el 20-40 % restante de las personas infectadas desarrollarán problemas médicos debilitantes y, en ocasiones, potencialmente mortales a lo largo de sus vidas.

60 El tratamiento de la enfermedad de Chagas se centra en destruir el parásito y controlar los signos y síntomas. Durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, los fármacos actualmente disponibles para su tratamiento son benznidazol y nifurtimox. Una vez que la enfermedad de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son eficaces para curar la enfermedad. En cambio, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento y el requisito de supervisión médica durante el tratamiento. La resistencia a los dos fármacos de primera línea ya se ha producido. El agente antifúngico Anfotericina b se ha propuesto como fármaco de segunda línea, pero es caro y relativamente tóxico. No existe una vacuna contra la enfermedad de Chagas.

La tripanosomiasis africana humana (HAT, por sus siglas en inglés), también conocida como enfermedad del sueño africana, es una enfermedad parasitaria transmitida por vectores provocada por los protozoos *Trypanosoma brucei*. Existen dos subespecies que infectan a los seres humanos, *T.b. gambiense* y *T.b. rhodesiense*, el primero representa más del 95 % de los casos notificados y el segundo representa el resto de los casos notificados. Los parásitos se transmiten a los seres humanos por picaduras de moscas tsetse (género *Glossina*) que han adquirido su infección de seres humanos o de animales que albergan los parásitos patógenos humanos. Aproximadamente 48.000 personas murieron de la enfermedad del sueño en 2008. Los esfuerzos de salud pública en la prevención y erradicación de la población de la mosca tsetse han tenido éxito en el control de la propagación de la enfermedad; en 2009 se notificaron menos de 10.000 casos nuevos de acuerdo con las cifras de la OMS, lo que representa una gran disminución con respecto a los 300.000 casos nuevos estimados en 1998.

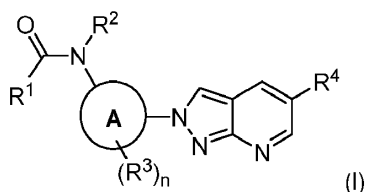
Los síntomas de la tripanosomiasis africana se producen en dos fases. En la primera fase, conocida como fase hemolinfática, los tripanosomas se multiplican en los tejidos subcutáneos, la sangre y la linfa. La fase hemolinfática se caracteriza por episodios de fiebre, cefaleas, dolores en las articulaciones y picor. En la segunda fase, la fase neurológica, los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Es en esta fase cuando aparecen los signos y síntomas más evidentes de la enfermedad (por ejemplo, cambios de comportamiento, confusión, alteraciones sensoriales y mala coordinación). La alteración del ciclo del sueño, que da nombre a la enfermedad, es una característica importante de la segunda fase de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal, con deterioro mental progresivo que lleva al coma, insuficiencia orgánica sistémica y muerte.

Hay cuatro fármacos registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo depende de la fase de la enfermedad. El tratamiento convencional actual para la enfermedad en la primera fase es pentamidina intravenosa o intramuscular (para *T.b. gambiense*) o suramina intravenosa (para *T.b. rhodesiense*). El tratamiento convencional actual para la segunda fase de la enfermedad es melarsoprol intravenoso o melarsoprol intravenoso en combinación con nifurtimox oral, eflornitina intravenosa sola o eflornitina en combinación con nifurtimox. Todos los fármacos tienen efectos secundarios indeseables o potencialmente graves. Por ejemplo, el 3-10 % de los pacientes a los que se les inyecta melarsoprol (Arsobal®), desarrollaron encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresivo o reacciones psicóticas) y el 10-70 % de dichos casos dieron como resultado la muerte.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos y mejores tratamientos y terapias para la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas y el HAT.

Sumario de la invención

En determinados aspectos, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

el Anillo A es fenilo o piridinilo;

R¹ se selecciona de:

(a) alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y cicloalquilo C₃₋₆; y dicho cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄;

(b) alcoxi C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con haloalquilo C₁₋₄;

(c) -NR^{5a}R^{5b} en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo B espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

en donde el anillo B es cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo;

(d) cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico, cicloalqueno C₃₋₆ o espiropentilo; cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

(e) fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno o halógeno, y n es 0 o 1; y

R⁴ se selecciona de

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆; y dicho cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄;

(d) -NR^{6a}R^{6b} en donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R^{6b} es hidrógeno, alcóxicarbonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C₁₋₄; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, 1,1-dioxo, -C(O)-OR⁷ o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo C espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

en donde el Anillo C se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y oxo;

(e) cicloalquilo C₃₋₆;

(f) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; y está sin sustituir o sustituido con -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸ en donde R⁸ es alquilo C₁₋₄ y aril-alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes halo; y

(g) heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Los compuestos de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, pueden ser útiles como terapia para una enfermedad o afección que puede beneficiarse de la inhibición del crecimiento y la proliferación de parásitos cinetoplástidos. En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula

(I) o subfórmulas de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición, mejoría o erradicación de la patología y/o sintomatología de una enfermedad provocada por un parásito cinetoplástico. En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de Fórmula (I), o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un sujeto provocada por un parásito cinetoplástico. Los parásitos cinetoplásticos incluyen, pero sin limitación, un parásito del género *Leishmania*, por ejemplo, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, o un parásito del género *Trypanosoma*, por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas (también llamada tripanosomiasis americana), más particularmente, la enfermedad de Chagas provocada por los protozoos *Trypanosoma cruzi*; y la tripanosomiasis africana humana, más particularmente, la tripanosomiasis africana humana provocada por los protozoos *Trypanosoma brucei*.

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de Fórmula I y subfórmulas de la misma, sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos, sales, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones con deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además polimorfos de compuestos de Fórmula (I) (o subfórmulas de la misma) y sales de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en la presente, debe interpretarse que el término "un", "una", "el" y "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

Como se usa en la presente, la expresión "alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. La expresión "alcoxi C₁₋₄" se debe interpretar en consecuencia. Como se usa en la presente, la expresión "*n*-alquilo" se refiere a un radical alquilo de cadena lineal (no ramificado) como se define en la presente. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, isobutilo (-CH₂CH(CH₃)₂), *sec*-butilo (-CH(CH₃)CH₂CH₃), *t*-butilo (-C(CH₃)₃), *n*-pentilo, isopentilo (-CH₂)₂CH(CH₃)₂), neopentilo (-CH₂C(CH₃)₃), *terc*-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-pentan-ilo (-CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃), *n*-hexilo y similares.

Como se usa en la presente, la expresión "alquilamino C₁₋₄" se refiere a un radical de fórmula -NH-R^a, donde R^a es un radical alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente, la expresión "di-(alquil C₁₋₄)amino" se refiere a un radical de fórmula -N(R^a)-R^a, donde cada R^a es un radical alquilo C₁₋₄, que puede ser igual o diferente, como se ha definido anteriormente.

Como se usa en la presente, la expresión "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical de fórmula -OR^a, donde R^a es un radical alquilo C₁₋₆ como se ha definido en general anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi.

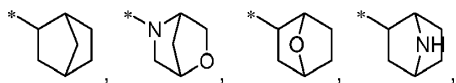
Como se usa en la presente, la expresión "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" se refiere a un radical de fórmula -R^a-O^a donde cada R^a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, 1-etoxipropilo y 2-metoxibutilo.

Como se usa en la presente, la expresión "alcoxycarbonilo C₁₋₆" se refiere a un radical de fórmula -C(=O)-OR^a donde R^a es un radical alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente.

"Ariilo", como se usa en la presente, se refiere a un conjunto de anillo aromático monocíclico o policíclico de 6-14 miembros donde todos los átomos de anillo son átomos de carbono. Normalmente, el ariilo es un sistema de anillos aromático monocíclico de 6 miembros, bicíclico de 10-12 miembros o tricíclico condensado de 14 miembros. Crilo C_x y ariilo C_{x-y} como se usan en la presente describen un grupo ariilo donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema de anillos. Los ariilos C₆₋₁₄ incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, azuleno y antraceno.

"Anillo de puente" o "anillos con puente", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillos policíclico en el que dos átomos de anillo que son comunes a dos anillos no están enlazados directamente entre sí. Uno o más anillos del sistema de anillos pueden incluir cicloalquilo C₃₋₆ o anillos heterocíclicos de 4 a 6 miembros que comprenden heteroátomos

seleccionados de N, O y S como átomos de anillo. Los ejemplos no exclusivos de anillos de puente incluyen adamantanilo, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo,



y similares.

Como se usa en la presente, el término "ciano" significa el radical $^{\bullet}\text{C}\equiv\text{N}$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que es un anillo totalmente hidrogenado, incluyendo los sistemas de anillos mono, bi o policíclicos, condensados, con puente o espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, bicyclo[1,1,1]pentanilo, ciclohexilo, norbornilo y cubanilo.

"Anillo condensado", como se usa en la presente, se refiere a un conjunto de anillos múltiples en donde los anillos que comprenden el conjunto de anillos están unidos de manera que los átomos de anillo que son comunes a dos anillos están directamente unidos entre sí. Los conjuntos de anillos condensados pueden estar saturados, parcialmente saturados, pueden ser aromáticos, carbocíclicos, heterocíclicos y similares. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, benzofurano, purina, quinolina y similares.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo; preferentemente fluoro, cloro o bromo.

Como se usa en la presente, "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo.

El término "heteroarilo" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillos aromático de 5 a 10 miembros. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzopiranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo y 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo. El resto heteroaromático puede consistir en un sistema de anillo único o condensado. Un anillo de heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S y un sistema de anillo de heteroarilo condensado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. El sistema de anillo de heteroarilo condensado puede consistir en dos anillos de heteroarilo condensados entre sí o un heteroarilo condensado con un arilo (por ejemplo, fenilo).

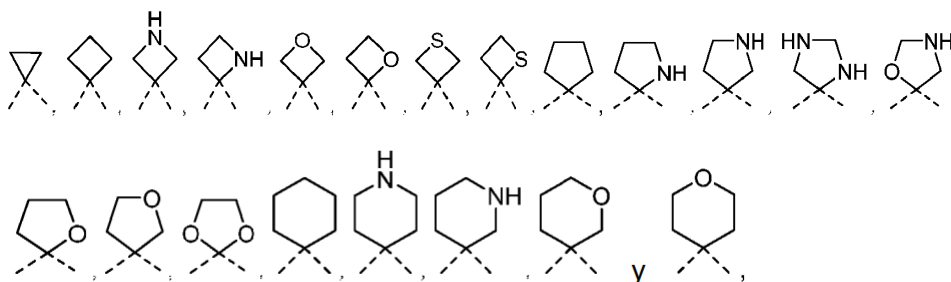
Como se usa en la presente, el término "heteroátomos" se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias, y cuando el heteroátomo es azufre, puede estar sin oxidar (S) u oxidado a S(O) o S(O)₂.

El término "hidroxilo" o "hidroxi", como se usa en la presente, se refiere al radical -OH.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en la presente solicitud, a condición de que uno o más de los carbonos de anillo indicados estén reemplazados por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NH-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, aziridinilo, azetidínilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidínilo, hexahidropirimidinilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, tiomorfolinilo, sulfanomorfolinilo, sulfanomorfolinilo y octahidropirrolilo[3,2-b]pirrolilo.

El término "oxo", como se usa en la presente, se refiere al radical divalente =O.

El término "espiro", como se usa en la presente, incluye cicloalquilo C₃₋₆ o anillos heterocíclicos de 4 a 6 miembros que tienen uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, en donde el anillo espiro está condensado en un único átomo de carbono de un anillo no aromático, haciendo que el átomo de carbono compartido por ambos anillos sea un centro espirocíclico. El anillo espiro puede estar opcionalmente sustituido como se define, por ejemplo, halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄. Son ejemplos ilustrativos de grupos espiro:



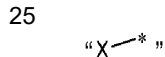
- 5 donde los enlaces discontinuos en cada estructura representan enlaces de un anillo no aromático con el que el grupo espirocíclico comparte un átomo.

Como se utiliza en la presente, el término "insaturado" significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo que no es hidrógeno, a condición de que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), después se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) presentes en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la invención.

- 15 Como un experto en la técnica será capaz de entender, por ejemplo, un grupo cetona (-CH-C(=O)-) en una molécula puede tautomerizar en su forma enol (-C=C(OH)-). Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra todos los posibles tautómeros incluso cuando una estructura represente solo uno de ellos.

20 Cuando cualquier variable aparezca más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar sin sustituir o sustituido con hasta tres grupos R, y en cada aparición R se selecciona independientemente de la definición de R.

Como se usa en la presente,



indica el punto de unión de X, a otra parte de la molécula.

- 30 La expresión "CI₅₀", como se usa en la presente, se refiere a la concentración molar de un inhibidor que produce el 50 % del efecto de inhibición.

La expresión "CE₅₀", como se usa en la presente, se refiere a la concentración molar de un inhibidor o modulador que produce una eficacia del 50 %.

- 35 Como se usa en la presente, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración tópica o parenteral.

- 40 Como se usa en la presente, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia útil en la preparación o el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tampón, emulsionantes, agentes retardantes de la absorción, sales, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes adecuados, y combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 22a Ed. Pharmaceutical Press, 2013, págs. 1049-1070).

- 50 Como se usan en la presente, las expresiones "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refieren a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Como se usan en la presente, las expresiones "prevenir", "que previene" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o a retrasar el inicio o la progresión de la enfermedad o trastorno.

55

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a primates (por ejemplo, seres humanos, machos o hembras, perros, conejos, cobayas, cerdos, ratas y ratones). En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

5 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que desencadenará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteínica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión
10 "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad provocados por la proliferación de un parásito cinetoplástico; o (2) reducir o inhibir la proliferación de un parásito cinetoplástico.

15 Como se usan en la presente, las expresiones "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar al menos un parámetro físico o biomarcador asociado a la enfermedad o trastorno, incluyendo los que pueden no ser perceptibles para el paciente.

Realizaciones de la invención

20 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antiparasitaria contra protozoos cinetoplásticos. Se refiere particularmente a compuestos que inhiben el crecimiento de células de parásitos cinetoplásticos a través de la inhibición del proteasoma parasitario, y de los mismos útiles como terapia para la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas y la enfermedad africana del sueño.

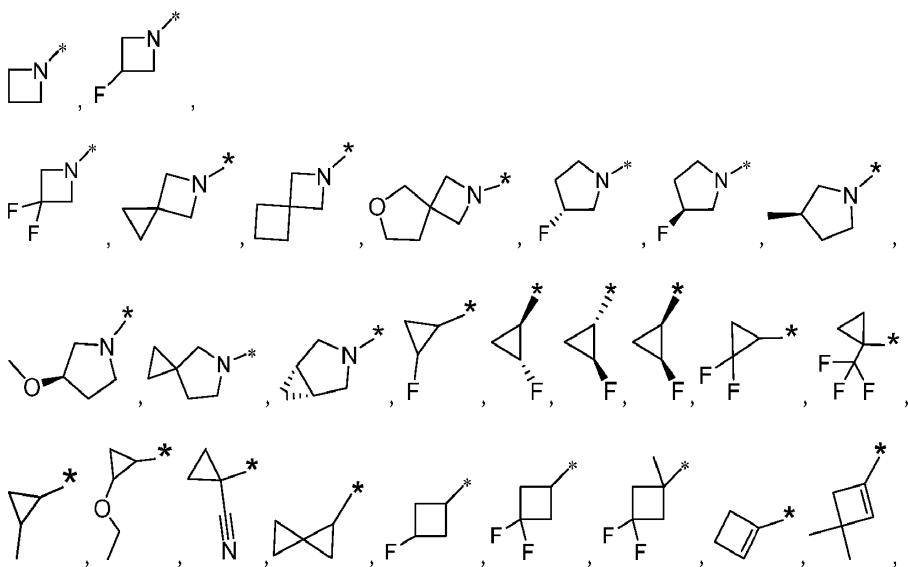
25 En la presente se describen diversas realizaciones (enumeradas) de la invención. Las características especificadas en cada una de las realizaciones pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

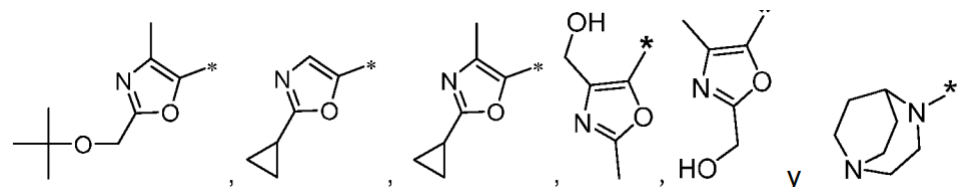
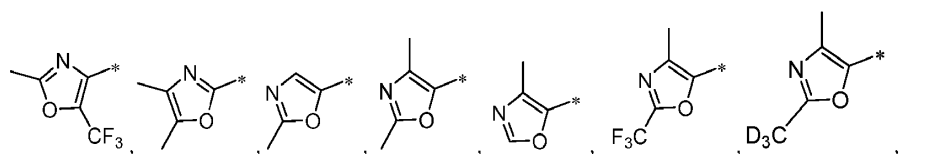
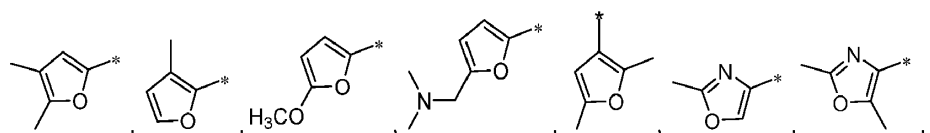
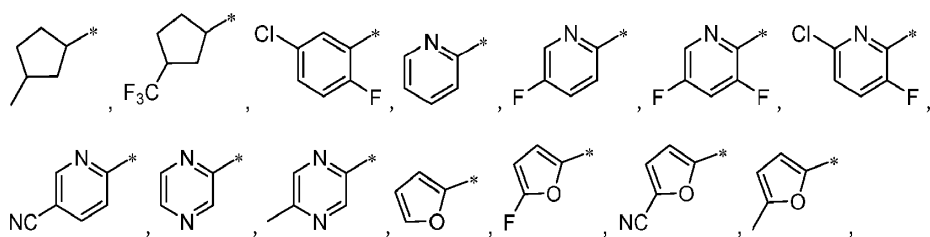
30 Realización 1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el Sumario de la invención.

Realización 2. El compuesto de acuerdo con la Realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo.

35 Realización 3. El compuesto de acuerdo con la Realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es piridinilo.

40 Realización 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de -(CH₂)₁₋₃CF₃, -(CH₂)-CH(CH₃)-CF₃, -(CH₂)-C(CH₃)₃, -O(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₀₋₂-ciclopropilo, -(CH₂)₀₋₂-ciclobutilo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CD₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(CH₂CF₃),



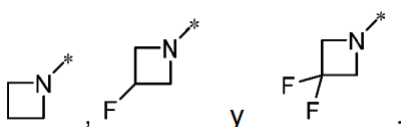


10

Realización 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es azetidino, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ; o dos sustituyentes en el mismo átomo de anillo del azetidino, junto con el átomo de anillo al que ambos están unidos, forman un espiro ciclopropilo o espiro tetrahydrofuranilo unido al anillo de azetidino.

15

Realización 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de



20

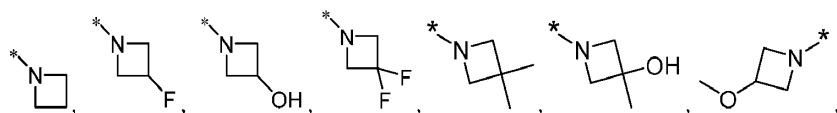
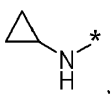
Realización 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halo y n es 1.

25

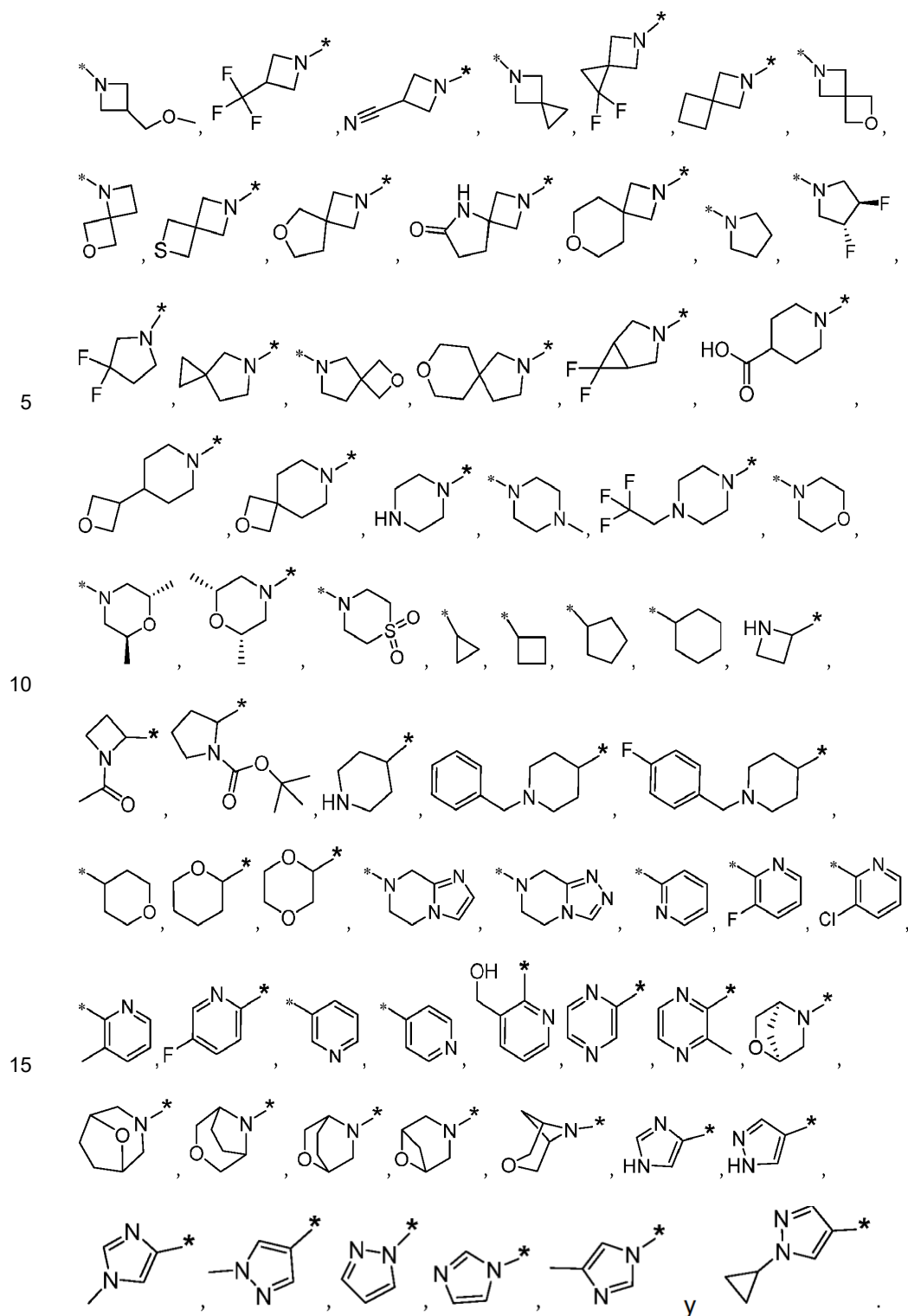
Realización 8. El compuesto de acuerdo con la Realización 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es fluoro.

Realización 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metilo, *iso*-propilo, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_{0-1}CF_3$, $-NH-(CH_2)_{0-1}CH_3$, $-N-(CD_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH-(CH_3)_2$, $-NH-(CH_2)-CH-(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$,

30



35



Realización 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es $-NR^{6a}R^{6b}$;

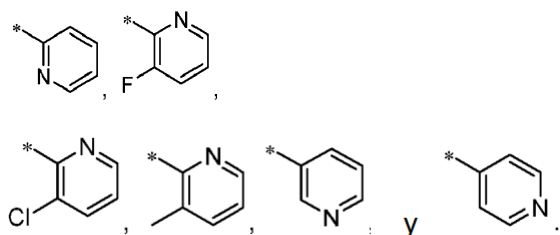
R^{6a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{6b} es hidrógeno, alcoxicarbonilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C_{1-4} ; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y oxo; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo C espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

en donde el Anillo C se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆; y heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y el Anillo C está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y oxo.

Realización 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de



Realización 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R¹ es azetidino, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes en el mismo átomo de anillo del azetidino, junto con el átomo de anillo al que ambos están unidos, forman un espiro ciclopropilo o espiro tetrahydrofurano unido al anillo de azetidino;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

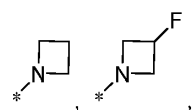
R³ se selecciona de halo y n es 1; y

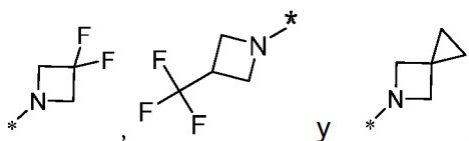
R⁴ es -NR^{6a}R^{6b} en donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R^{6b} es hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C₁₋₄; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y oxo; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo C espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

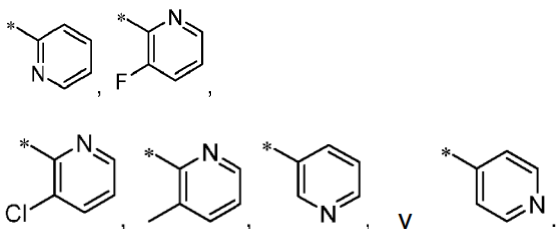
en donde el Anillo C se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆; heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y el Anillo C está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y oxo.

Realización 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de

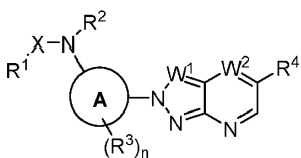




Realización 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona de



Realización 15. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como parte de la divulgación general: :



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

W^1 y W^2 son cada uno independientemente CH o N;

el Anillo A es fenilo o piridilo;

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

R^1 se selecciona de

(a) alquilo C_{1-4} que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y cicloalquilo C_{3-6} , en donde el sustituyente cicloalquilo C_{3-6} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ;

(b) alcoxi C_{1-4} que está sin sustituir o sustituido con haloalquilo C_{1-4} ;

(c) $-NR^{5a}R^{5b}$, en donde

(1) R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

(2) R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, en donde

el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y oxo; o

dos sustituyentes en el mismo o diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo B espiro, unido con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde el Anillo B se selecciona de

(i) cicloalquilo C_{3-6} ,

(ii) heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y

(iii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N u O como átomos de anillo;

5 en donde el Anillo B de (i) a (iii) está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y oxo;

10 (d) cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico y cicloalquilo C₅₋₉ policíclico, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcóxicarbonilo C₁₋₄;

15 (e) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo y alquilcarbonilo C₁₋₄;

20 (f) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

25 (g) heteroarilo de 5 a 6 miembros monocíclico y heteroarilo de 7 a 10 miembros policíclico, cada uno de los cuales comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, y cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R³ es halógeno o alquilo C₁₋₄, y n es 0, 1 o 2;

R⁴ se selecciona de

(a) halógeno;

35 (b) alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y cicloalquilo C₃₋₆, en donde el sustituyente cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄;

40 (c) -NR^{6a}R^{6b}, en donde

(1) R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(2) R^{6b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C₁₋₄ o alcóxicarbonilo C₁₋₄;

45 (3) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, en donde

50 el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y oxo; o

55 dos sustituyentes en el mismo o diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo C espiro, unido con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde el Anillo C se selecciona de

(i) cicloalquilo C₃₋₆,

60 (ii) heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y

(iii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N u O como átomos de anillo;

65

en donde el Anillo C de (i) a (iii) está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y oxo;

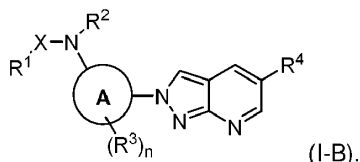
(d) cicloalquilo C₃₋₆ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

(e) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y oxo;

(f) fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

(g) heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

Realización 16. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 15, en donde el compuesto es de Fórmula (I-B):



Realización 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 15 o 16, en donde el Anillo A es fenilo.

Realización 18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 15 o 16, en donde el Anillo A es piridinilo.

Realización 19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 15-18, en donde X es -C(O)-.

Realización 20. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 15-19, en donde R¹ es azetidino, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄; o dos sustituyentes en el mismo átomo de anillo del azetidino, junto con el átomo de anillo al que ambos están unidos, forman un espiro ciclopropilo o espiro tetrahydrofuranilo unido al anillo de azetidino.

Realización 21. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 20, en donde R¹ es



Realización 22. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 20, en donde R¹ es



Realización 23. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 20, en donde R¹ es



Realización 24. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 15-23, en donde R^3 se selecciona de halo o alquilo C_{1-4} y n es 1.

5 **Realización 25.** Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 24, en donde R^3 es halo.

Realización 26. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 25, en donde R^3 es fluoro.

10

Realización 27. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 15-26, en donde R^4 es $-NR^{6a}R^{6b}$; en donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y R^{6b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C_{1-4} o alcoxycarbonilo C_{1-4} ; o en donde R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

15

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y oxo; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos forman un Anillo C espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

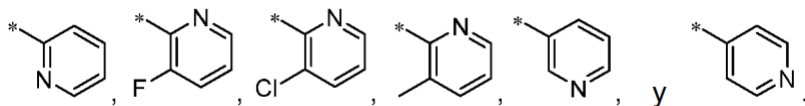
20

en donde el anillo C se selecciona de cicloalquilo C_{3-6} ; heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y heteroarilo de 5 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N u O como átomos de anillo; y el Anillo C está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y oxo.

25

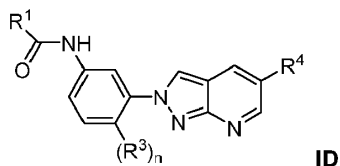
Realización 28. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 15-27, en donde R^4 se selecciona de

30



Realización 29. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Realización 15, en el que el compuesto es de Fórmula (I)D:

35



ID

en donde

40

R_1 se selecciona de

(a) $-NR^{5a}R^{5b}$, en donde R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ; y

45

(b) heteroarilo de 5 miembros monocíclico que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O como átomos de anillo, y cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ;

50

R^3 es halógeno o alquilo C_{1-4} , y n es 0 o 1;

R^4 se selecciona de

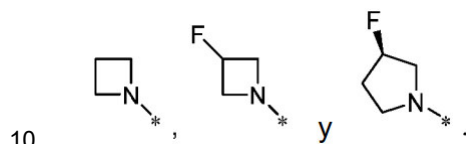
(a) $-NR^{6a}R^{6b}$, en donde R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados

55

independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄; o 2 sustituyentes en el mismo o diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros junto con los átomos a los que están unidos forman un Anillo C espiro unido al heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, en donde el Anillo C es cicloalquilo C₃₋₆; y

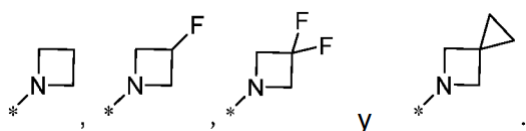
- 5 (b) heteroarilo de 6 miembros que comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno como átomos de anillo, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄.

Realización 30. El compuesto de acuerdo con la Realización 29, en donde R¹ se selecciona de

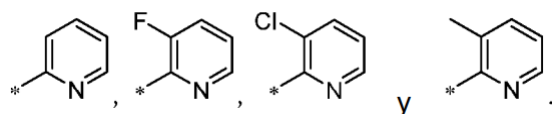


Realización 31. Un compuesto de Fórmula (I)D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las Realizaciones 29 o 30, en donde R³ es fluoro o cloro, y n es 1.

- 15 Realización 32. Un compuesto de Fórmula (I)D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 29-31, en donde R⁴ se selecciona de



- 20 Realización 33. Un compuesto de Fórmula (I)D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 29-31 en donde R⁴ se selecciona de



- 25 Realización 34. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la Tabla 1.

Tabla 1

1	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
2	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
3	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
4	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
5	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
6	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
7	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
8	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
9	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida

10	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
11	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
12	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
13	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida
14	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
15	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
16	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
17	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
18	N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
19	N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
20	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
21	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
22	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
23	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
24	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
25	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
26	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
27	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
28	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
29	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
30	N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
31	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
32	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
33	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
34	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
35	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

36	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
37	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
38	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
39	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
40	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
41	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
42	(3R)-N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
43	(3R)-N-(3-{5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
44	(3R)-N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
45	(3R)-N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
46	(3R)-N-(3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
47	(3R)-N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
48	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
49	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
50	(3R)-N-(3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
51	(3R)-N-(3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
52	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
53	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
54	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
55	N-(3-[5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida
56	N-(3-[5-ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida
57	N-(3-[5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida
58	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
59	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida
60	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
61	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida
62	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida

63	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
64	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
65	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilpirazina-2-carboxamida
66	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilciclopentano-1-carboxamida
67	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
68	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
69	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida
70	3,5-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
71	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxamida
72	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetilfurano-3-carboxamida
73	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
74	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida
75	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1,3-oxazol-5-carboxamida
76	2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
77	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metiloxolano-2-carboxamida
78	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxamida
79	2-[(terc-butoxi)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
80	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}oxano-2-carboxamida
81	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-carboxamida
82	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
83	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
84	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
85	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
86	6-cloro-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida
87	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida
88	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}oxolano-2-carboxamida
89	5-cloro-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}benzamida

90	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
91	N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
92	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
93	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
94	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
95	N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
96	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
97	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
98	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
99	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
100	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
101	N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
102	N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
103	N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
104	N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
105	N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
106	N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
107	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
108	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
109	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilfurano-2-carboxamida
110	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metoxifurano-2-carboxamida
111	5-[(dimetilamino)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
112	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
113	5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
114	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetilfurano-2-carboxamida
115	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilfurano-2-carboxamida
116	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida

117	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-metilciclobutano-1-carboxamida
118	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida
119	8-({4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamoil)cubano-1-carboxilato de metilo
120	3-({4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamoil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo
121	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida
122	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
123	N-{2-[2-fluoro-5-(furano-2-amido)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ilo
124	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
125	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
126	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
127	(3R)-N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
128	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
129	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
130	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida
131	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
132	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
133	(3R)-N-(3-{5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
134	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
135	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
136	N-[2-(2-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]amino)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de propan-2-ilo
137	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
138	N-(2-{5-[(azetidina-1-carbonil]amino)-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ilo
139	N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
140	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida
141	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
142	1-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilurea
143	1-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-dimetilurea
144	N-{3-[5-(azetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida

145	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
146	N-(2-{5-[(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato de propan-2-ilo
147	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
148	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
149	(3R)-N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
150	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
151	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida
152	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
153	N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
154	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
155	N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
156	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
157	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
158	N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
159	N-{2-[5-(dimetil-1,3-oxazol-5-amido)-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ilo
160	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
161	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
162	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
163	N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
164	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
165	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
166	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
167	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
168	N-(2-{2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil)amino]fenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato de propan-2-ilo
169	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
170	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida

171	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
172	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
173	4,4,4-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}butanamida
174	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo
175	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
176	N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
177	N-(3-{5-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
179	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
180	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
181	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-hidroxiazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
182	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
183	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
184	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
185	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(2-metoxietil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
186	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
187	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
188	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
189	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
190	N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
191	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
192	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(metoximetil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
193	N-[3-{5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
194	N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
195	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
196	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida

197	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
198	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(2-metilpropil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
199	N-{3-[5-(etilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
200	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(propan-2-il)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
201	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
202	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
203	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
204	N-[3-(5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
205	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
206	5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida
207	2-etoxi-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
208	2,2-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
209	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
210	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutanocarboxamida
211	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metilciclopropano-1-carboxamida
212	3,3,3-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}propanamida
213	4,4,4-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilbutanamida
214	5,5,5-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pentanamida
215	3-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}propanamida
216	2-ciclobutil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida
217	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilbutanamida
218	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobut-1-eno-1-carboxamida
219	1-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-bis(² H ₃)metilurea
220	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxamida
221	(3R)-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
222	N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida

223	(1R,5S)-N-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida
224	3-etil-1-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-3-metilurea
225	(3R)-N-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida
226	N-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida
227	1-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
228	1-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-3,3-dimetilurea
229	N-[4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxamida
230	N-(3-[5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
231	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
232	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-[3-(metoximetil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
233	N-[3-(5-[5-azaespiro[2.3]hexan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
234	N-(3-[5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
235	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
236	ácido 1-(2-[2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil)amino]fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piperidina-4-carboxílico
237	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
238	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
239	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
240	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
241	N-[3-(5-[5-azaespiro[2.4]heptan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
242	N-[3-(5-[5-azaespiro[2.4]heptan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxamida
243	N-[3-(5-[2-azaespiro[3.3]heptan-2-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
244	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
245	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxo-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
246	N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]-6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxamida
247	2-(2-[5-[(azetidina-1-carbonil)amino]-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
248	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida

249	N-{3-[5-(ciclopropilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
250	N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
251	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-idroxi-3-metilazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
252	3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
253	(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)pirrolidina-1-carboxamida
254	N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida
255	N-{3-[5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
256	(1S,2R)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
257	N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]azetidina-1-carboxamida
258	N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
259	(3R)-N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
260	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida
261	N-[3-(5-{1,1-difluoro-5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
262	N-{3-[5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
263	3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-6-azabicciclo[3.1.1]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida
264	N-{3-[5-(azetidin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
265	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
266	N-{3-[5-(3-cianoazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
267	N-{3-[5-(1-acetilazetidin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
268	(1S,2R)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
269	(1R,2S)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
270	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
271	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
272	(1R,2S)-N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
273	(1S,2R)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida

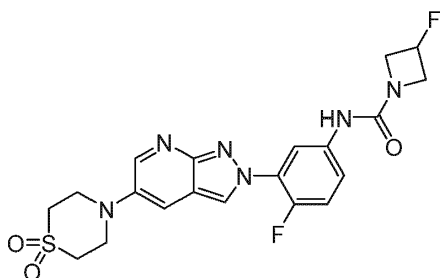
274	N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
275	(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)pirrolidina-1-carboxamida
276	N-(3-{5-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
277	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
278	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(² H ₃)metil-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
279	N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
280	N-{2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
281	3,3-difluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
282	N-{2-[5-(5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
283	N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
284	N-{4-cloro-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
285	N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
286	N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-clorofenil]azetidina-1-carboxamida
287	N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
288	N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
289	N-{3-[5-(1,4-dioxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
290	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
291	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
292	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
293	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(piperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
294	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(pirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
295	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
296	N-{3-[5-(1-benzilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
297	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida
298	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
299	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida

300	(3R)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
301	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
302	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
303	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
304	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
305	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-(5-{1-[(4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil}azetidina-1-carboxamida
306	N-(3-[5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida
307	N-(3-[5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
308	(3R)-N-(3-[5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
309	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
310	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
311	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
312	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
313	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
314	N-(3-[5-[bis(² H ₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
315	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida
316	(3R)-N-(3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
317	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
318	3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida
319	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
320	N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
321	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
322	(3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
323	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
324	3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida

325	N-{3-[5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
326	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
327	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
328	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
329	3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
330	N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
331	N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
332	N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida
333	N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida
334	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(idrossimetil)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
335	N-{4-fluoro-3-[5-[3-(idrossimetil)piridin-2-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida
336	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
337	N-{3-[5-(5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}pirrolidina-1-carboxamida
338	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}pirrolidina-1-carboxamida
339	(1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
340	(3R)-N-(2-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}piridin-4-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
341	N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
342	3-fluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida
343	N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
344	N-{3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida
345	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida
346	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}espiro[2.2]pentano-1-carboxamida
347	N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-eno-1-carboxamida
348	1-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
349	(1S,2S)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida
350	N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-ene-1-carboxamida

351	N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida
352	N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida
353	3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida

178



5 Realización 35. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Realización 34, en donde dicho compuesto se selecciona de los compuestos 1-76, 78-79, 81-87, 89-115, 117-118 y 121-353 de la Tabla 1.

10 Realización 36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-35, y al menos un excipiente.

15 Realización 37. Una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-35, o una composición farmacéutica del mismo de acuerdo con la Realización 36, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

20 Realización 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-35, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 36, para su uso en terapia.

25 Realización 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1-35, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 36, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de leishmaniasis, enfermedades de Chagas y tripanosomiasis africana humana.

30 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoisoméricas y formas ópticamente puras. Se pueden preparar estereoisómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

35 Como se usan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y que normalmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

40 Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las

columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales especialmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, en forma de sal acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente representa formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto por que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de determinados isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de Fórmula (I). La concentración de deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como que es deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada uno de los átomos de deuterio designados de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Debe entenderse que la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluyendo, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que hay presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando unos reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (Z) o *trans* (E).

En consecuencia, como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como

racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

5 Cualesquiera mezclas resultantes de estereoisómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

10 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, de esta manera puede emplearse un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante 15 cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Farmacología y utilidad

20 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de moléculas pequeñas de Fórmula (I) que se dirigen al proteasoma de parásitos cinetoplastidos y son útiles como terapia; particularmente, para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones provocadas por la infección de parásitos cinetoplastidos. La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la sección de Ensayo Biológico más abajo. Se entiende que los ensayos ilustran la invención sin limitar de ningún modo el alcance de la invención.

25 Por lo tanto, como un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, como terapia para una enfermedad o afección que puede beneficiarse de la inhibición del crecimiento y la proliferación de parásitos cinetoplastidos; y para la fabricación de un medicamento, tal como para el tratamiento de una enfermedad provocada por el crecimiento y la proliferación de un parásito cinetoplastido. En una realización, la enfermedad que se trata se selecciona de la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas y la tripanosomiasis africana humana. En otra 30 realización, la enfermedad que se trata es la leishmaniasis provocada por el parásito que incluye, pero sin limitación, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*. En una realización, la enfermedad que se trata es la leishmaniasis visceral. En otra realización, la enfermedad que se trata es la leishmaniasis cutánea. En otra realización, la enfermedad que se trata es la enfermedad de Chagas provocada por *Trypanosoma cruzi*. En otra realización más, la enfermedad que se trata es la tripanosomiasis africana humana provocada por *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma brucei gambiense* o *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

40 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar la leishmaniasis, la enfermedad de Chagas o la tripanosomiasis africana humana en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo. La dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la afección particular que se ha de tratar y del efecto deseado.

Composiciones farmacéuticas. Dosificación y administración

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables tales como los descritos en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral (por ejemplo, mediante administración por inyección, infusión, transdérmica o tópica) y la administración rectal. La administración tópica también puede referirse a la aplicación por 55 inhalación o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos se pueden recubrir con películas o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen el principio activo junto con uno o más de entre:

60 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también

65

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

La combinación o composición farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg del principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg o de aproximadamente 1-250 mg o de aproximadamente 1-150 mg o de aproximadamente 0,5-100 mg o de aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y del estado individual, del trastorno o enfermedad o de la gravedad de los mismos que están siendo tratados. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* que usan convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los demás agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, y el otro agente o agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de Fórmula (I) y el otro agente o agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit. En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo, y otro agente o agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente. En otra realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos un agente terapéutico diferente como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, como se usa normalmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.

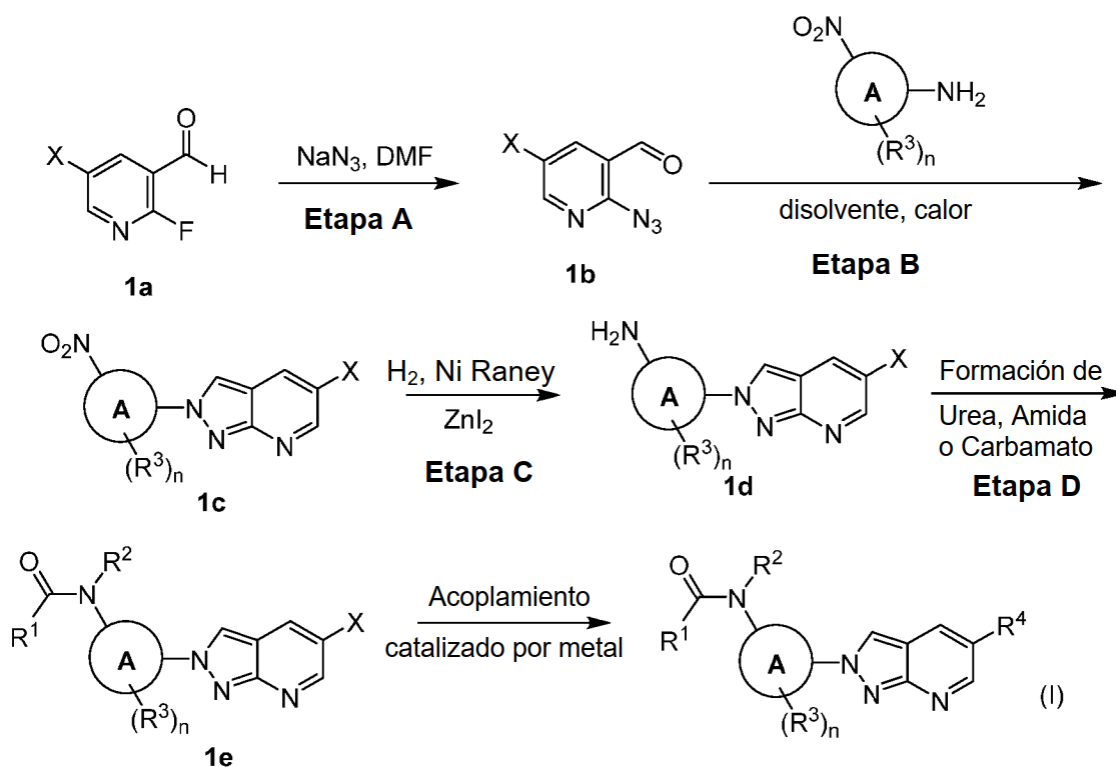
En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Por otro lado, el compuesto de la invención y el otro producto terapéutico pueden reunirse en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por el crecimiento y la proliferación de un parásito cinetoplástico, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección provocada por el crecimiento y la proliferación de un parásito cinetoplástico, en donde el medicamento se administra con un compuesto de Fórmula (I).

- La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por el crecimiento y la proliferación de un parásito cinetoplástico, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección provocada por el crecimiento y la proliferación de un parásito cinetoplástico, en donde el paciente se ha tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de Fórmula (I).
- En una realización, para el tratamiento de la Leishmaniasis, el otro agente terapéutico se selecciona de tibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina. En una realización, para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el otro agente terapéutico se selecciona de benznidazol, nifurtimox y/o anfotericina. En otra realización, para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el otro agente terapéutico se selecciona de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina y/o nifurtimox. Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando, etc.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

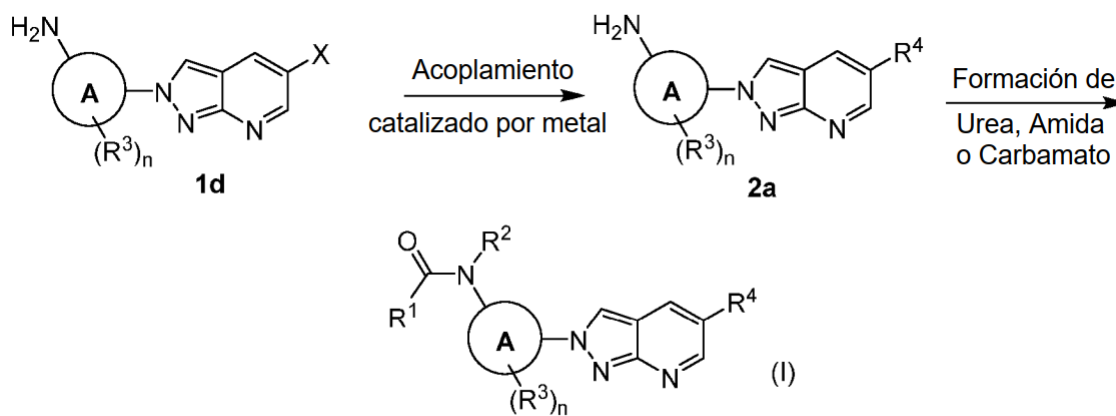
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica tras la lectura de los métodos, esquemas de reacción y ejemplos proporcionados en la presente. A efectos ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan a continuación proporcionan rutas posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermedios clave. Para consultar una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los esquemas y se analizan a continuación, se pueden sustituir por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos que se describen a continuación se pueden modificar adicionalmente tras la lectura de esta divulgación utilizando química convencional muy conocida por los expertos en la técnica. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto.
- Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en general en los Esquemas 1-3 a continuación, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el Sumario de la invención.
- Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en general en los Esquemas 1-3 a continuación, en donde X es cloro, bromo o trifluorometilo; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el Sumario de la invención.



Esquema 1

5

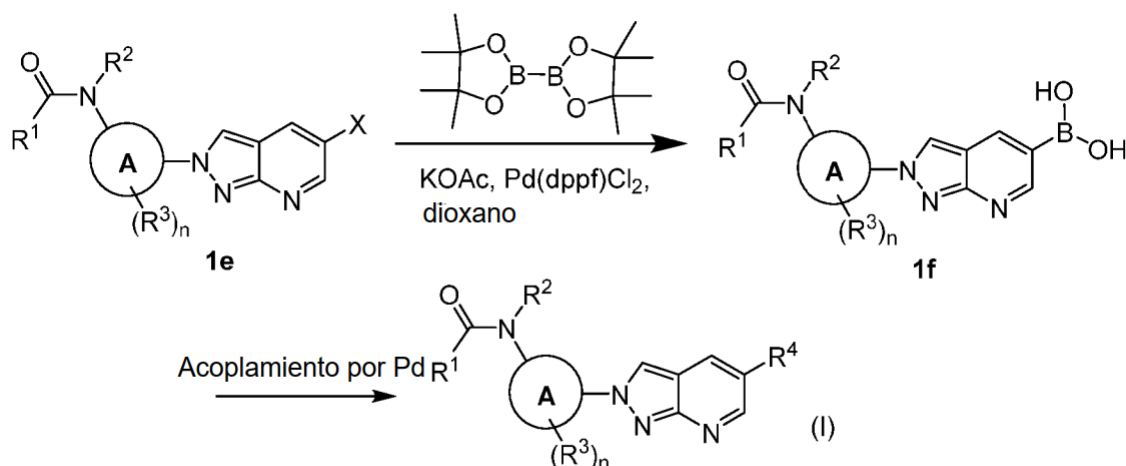
Como alternativa, la Fórmula (I) se puede preparar a partir del intermedio (1d) siguiendo los procedimientos del Esquema 2.



Esquema 2

10

Como alternativa, la Fórmula (I) se puede preparar a partir del intermedio (1e) siguiendo los procedimientos del Esquema 3.



La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utilice un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier fase de estos como material de partida y se realicen las etapas restantes o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se usen en forma de sus sales o material ópticamente puro. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos conocidos en general por los expertos en la técnica.

Ejemplos

Los Ejemplos en la presente simplemente ilustran la invención y no limitan el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos. Cuando se desee, se usan grupos protectores convencionales para proteger grupos funcionales reactivos de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "*Protecting Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, 1991.

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida generalmente están disponibles en fuentes comerciales no excluyentes tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.), TCI Fine Chemicals (Japan), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Shanghai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrania), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (EE. UU.), Matrix Scientific (EE. UU.), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrania), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, EE. UU.), Oakwood Products, Inc. (EE. UU.), Apollo Scientific Ltd. (GB), Allichem LLC. (EE. UU.), Rieke Metals (EE. UU.), Silicycle Inc (Canadá) y Ukrorgsyntez Ltd (Letonia); o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2a ed., Wiley-VCH Weinheim, Alemania (1999) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

Abreviaturas

Las abreviaturas, como se usan en la presente, se definen de la siguiente manera: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "ac" para acuoso, "Col" para columna, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litros o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" o "μL"

para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "μM" para micromolar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" o "hr" para hora u horas, "TA" para temperatura ambiente, "ON" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "ac" para acuoso, "sat" o "sat'd." para saturado, "PM" para peso molecular, "mo" u "μonda" para microondas, "mp" para punto de fusión, "Wt" para peso, "MS" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electroproyección, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efecto Overhauser nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para hertz, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "β", "R", "r", "S", "s", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Las siguientes abreviaturas utilizadas en la presente a continuación tienen los significados correspondientes:

15	AIBN	azobisisobutironitrilo
	Bn	bencilo
20	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
25	Bu	butilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio anhidro
	CHCl ₃	cloroformo
30	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBA	dibencilidenacetona
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
35	DCM	diclorometano
	DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
40	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
45	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPP	difenilfosfina
	DPPA	azida de difenilfosforilo
50	Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
55	Equiv.	equivalencia
	Et	etilo
	Et ₂ O	dietil éter
60	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
65	FA	ácido fórmico

	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
5	<i>i</i> -Bu	isobutilo
	<i>i</i> -Pr	isopropilo
10	KOAc	acetato de potasio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	Me	metilo
15	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico
	MeCN	acetonitrilo
20	MnO ₂	dióxido de manganeso
	N ₂	nitrógeno
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
25	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
30	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
35	Ph ₃ P=O	óxido de trifenilfosfina
	R _f	factor de retención
40	TA	temperatura ambiente (°C)
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	<i>t</i> -Bu o Bu ^t	<i>tert</i> -butilo
45	T3P®	Anhídrido de ácido propano fosfónico
	TEA	triethylamina
50	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Troc	2,2,2-Tricloroetilo
55	<u>LCMS</u>	

Método 1:

Sistema de UPLC Acquity de Waters:

- 60
- Administrador de gradiente binario Acquity con desgasificador
 - Compartimento de la columna Acquity fijado a 50 °C
- 65
- Detector de matriz de diodos Acquity

Automuestreador HTS Pal de Leap Technologies

Detector de nitrógeno quimioluminiscente de Antek (CLND, por sus siglas en inglés)

Espectrómetro de masas 3100 de Waters

Columna de HPLC: Thermo Synchronis C18 30×2,1 mm

Fase móvil: (A) H₂O al 95 %/MeOH al 5 %/IPA (75/25, v/v) + ácido fórmico al 0,05 %, (B) MeOH/IPA (75/25, v/v) + ácido fórmico al 0,035 %

Gradiente: 0,4 ml/minuto, inicialmente 2 % de B durante 1,0 minutos, rampa hasta el 95 % de B durante 2,5 minutos, hasta 4,0 minutos, vuelta al 2 % de B hasta a 4,25 minutos hasta el final del ciclo a 5,0.

Barrido de MS: de 150 a 1000 uma en 1 segundo

Detector de matriz de diodos: 190 nm -400 nm

Método 2:

Sistema de UPLC Acquity de Waters:

- Administrador de gradiente binario Acquity con desgasificador
- Compartimento de la columna Acquity fijado a 50 °C
- Detector de matriz de diodos Acquity
- ELSD Acquity

Automuestreador HTS Pal de Leap Technologies

Detector de masas Qda de Waters

Columna de HPLC: Acquity C18 1,7 µm 2,1 × 30 mm de Waters

Fase móvil: (A) H₂O + TFA al 0,05 % y (B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %

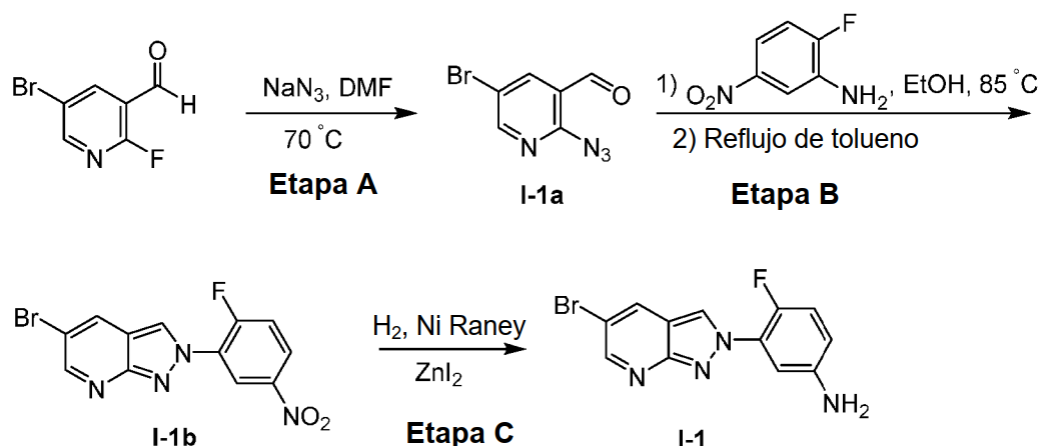
Gradiente: 1 ml/minuto, 5 % de B inicial durante 0,1 minutos, rampa hasta el 95 % de B durante 1,5 minutos, mantener hasta 1,6 minutos, después hasta el 100 % de B a 1,7 y vuelta al 5 % de B a 1,9 minutos hasta el final del ciclo a 2,25.

Barrido de MS: 160 a 1000 uma en 0,4 segundos

Detector de matriz de diodos: 214 nm - 400 nm

RMN. Los espectros de protones se registran en un AVANCE II de 400 MHz de Bruker con una sonda QNP de 5 mm o un AVANCE III de 500 MHz de Bruker con una sonda QNP de 5 mm, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos se notifican en ppm con respecto al sulfóxido de dimetilo (δ 2,50), cloroformo (δ 7,26), metanol (δ 3,34) o diclorometano (δ 5,32). Se disuelve una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) en un disolvente deuterado adecuado (1 ml).

Intermedio 1: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (I-1)

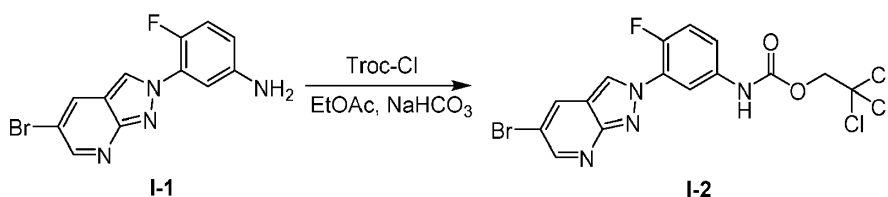


Etapa A: La mezcla de reacción de NaN₃ (8 g, 122,5 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-fluoropiridin-3-carbaldehído (25 g, 122,5 mmol, 1 eq) en DMF (250 ml) se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se vertió en hielo-agua (500 ml). La capa de agua se separó y se extrajo con acetato de etilo (500 ml*6). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml*3), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituroó con Et₂O (100 ml) para proporcionar el compuesto **I-1a** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,26 - 10,46 (m, 1 H), 10,12 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=1,51 Hz, 1 H). Para la manipulación segura de azidas de bajo peso molecular, se realizaron varios lotes de esta reacción y se combinaron para su uso en la Etapa B.

Etapa B: La mezcla de reacción de **I-1a** (30 g, 132,1 mmol, 1 eq) y 2-fluoro-5-nitro-anilina (20,6 g, 132,1 mmol, 1 eq) en EtOH (500 ml) se agitó a 85 °C durante 4 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió tolueno (700 ml) al material en bruto y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en DCM. El material resultante se trituroó con EtOAc (100 ml) para proporcionar **I-1b** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,04 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,85 (dd, J=6,53, 3,01 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,60 - 8,71 (m, 1 H), 8,47 (dt, J=9,03, 3,39 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=10,54, 9,29 Hz, 1 H).

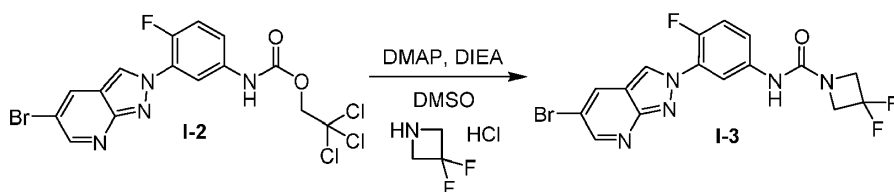
Etapa C: La mezcla de reacción del compuesto **I-1b** (25 g, 74,2 mmol, 1 eq), diyodocinc (9,5 g, 29,7 mmol, 0,4 eq) y Ni-Raney (50 g, 583,6 mmol, 7,9 eq) en THF (500 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas en 103,42 kPa (15 psi) de H₂. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (450 ml), se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (200 ml*3). El filtrado se concentró y se trituroó con agua (500 ml) y se secó al vacío para proporcionar **I-1** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (a d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,71 (a d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,58 (a d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,10 - 7,41 (m, 2 H), 6,56 - 6,85 (m, 1 H), 5,45 (s a, 2 H).

Intermedio 2: (3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (I-2)



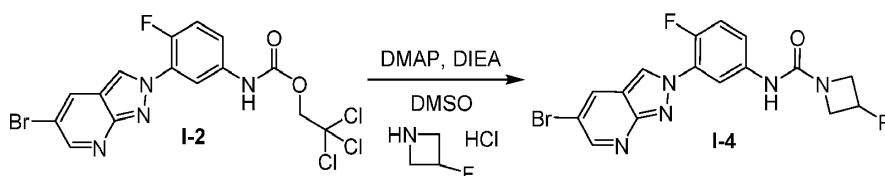
A una solución **I-1** (5 g, 16,3 mmol, 1 eq) en EtOAc (150 ml) se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetilo (6,9 g, 32,6 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se agitó a 25 °C durante 20 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (150 ml) y acetato de etilo (20 ml) para proporcionar el compuesto **I-2** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 10,57 (s a, 1 H), 8,92 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,27 (a d, J=4,52 Hz, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H).

Intermedio 3: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (I-3) (también Compuesto 125)



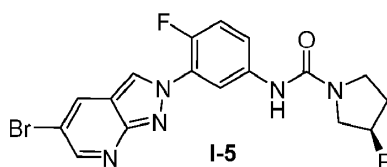
A una solución de **I-2** (2 g, 4,14 mmol, 1 eq) y HCl de 3,3-difluoroazetidina (1,1 g, 8,3 mmol, 2 eq) en DMSO (15 ml) se le añadió DMAP (25,3 mg, 207 μ mol, 0,05 eq) y DIEA (1,1 g, 8,3 mmol, 1,45 ml, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. El producto se precipitó mediante la adición de 60 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con 40 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y el sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar un **I-3** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm, 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s a, 1 H), 8,76 (s a, 1 H), 8,63 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,51 (a t, $J=10,16$ Hz, 1 H), 4,41 (a t, $J=12,67$ Hz, 4 H).

Intermedio 4: N-(3-(5-bromo-2H-pirazo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida (**I-4**) (también Compuesto 126)



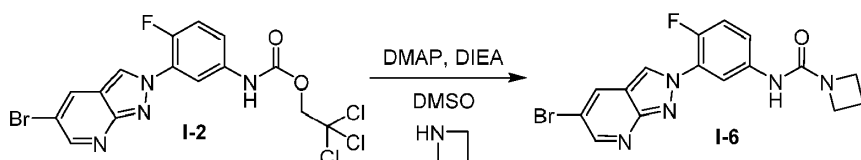
A una solución de **I-2** (2 g, 4,14 mmol, 1 eq) y HCl de 3-fluoroazetidina (924 mg, 8,28 mmol, 2 eq) en DMSO (15 ml) se le añadió DMAP (25,3 mg, 207 μ mol, 0,05 eq) y DIEA (1,07 g, 8,28 mmol, 1,45 ml, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. El producto se precipitó mediante la adición de 60 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con 40 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y el sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar un **I-4** en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=7,03$, 2,76 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, $J=11,17$, 9,16 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H).

Intermedio 5: (R)-N-(3-(5-bromo-2H-pirazo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (**I-5**) (también Compuesto 127)



El intermedio **I-5** se preparó de manera similar al intermedio **I-3** usando HCl de (R)-3-fluoropirrolidina como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm, 8,90 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,76 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,27 (dd, $J=7,03$, 2,76 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,17$, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,48 (m, 1 H), 3,40 - 3,78 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H).

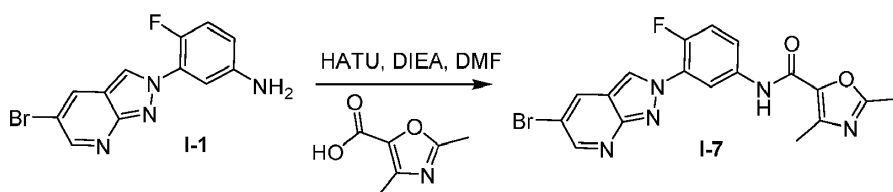
Intermedio 6: N-(3-(5-bromo-2H-pirazo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida **I-6** (también compuesto 129)



A una solución de **I-2** (1,6 g, 3,32 mmol, 1 eq) y azetidina (379 mg, 6,63 mmol, 2 eq) en DMSO (15 ml) se le añadió DMAP (20,3 mg, 166 μ mol, 0,05 eq) y DIEA (857 mg, 6,63 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. El producto se precipitó mediante la adición de 60 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con 40 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y el sólido resultante se secó a presión reducida. El sólido resultante se trituró con 10 ml de acetato de etilo para proporcionar un **I-6** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400

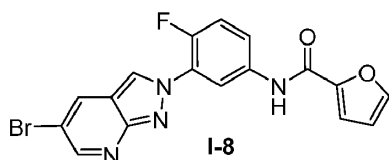
MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 8,89 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), 8,62 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,25 (dd, $J=6,90$, 2,38 Hz, 1 H), 7,72 (a d, $J=9,03$ Hz, 1 H), 7,46 (a t, $J=10,16$ Hz, 1 H), 3,98 (a t, $J=7,53$ Hz, 4 H), 2,20 (quin, $J=7,59$ Hz, 2 H).

Intermedio 7: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (I-7) (también Compuesto 128)



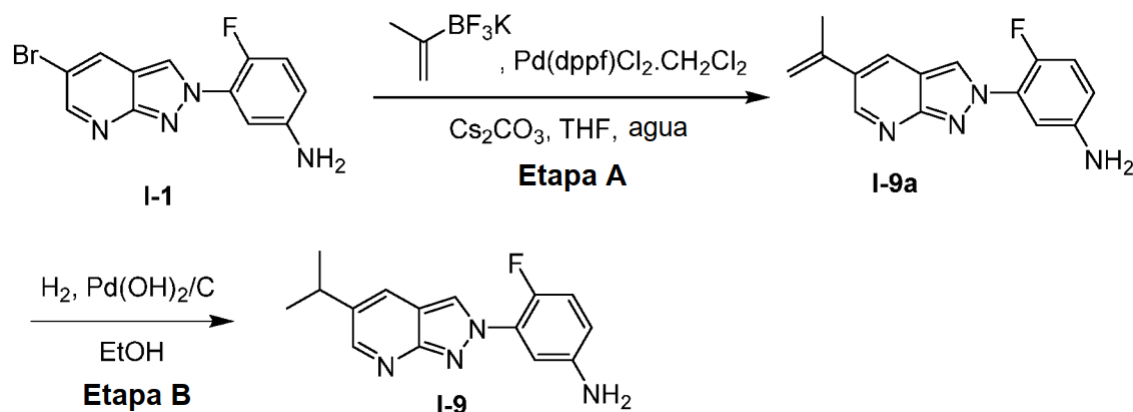
A una solución de **I-1** (1 g, 3,3 mmol, 1 eq) y ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (552,1 mg, 3,9 mmol, 1,2 eq) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (1,5 g, 3,9 mmol, 1,2 eq) y DIEA (632 mg, 4,9 mmol, 854 μ l, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 13 horas. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) a la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con agua (30 ml) y acetato de etilo (10 ml). El sólido resultante se trituró en agua (20 ml) para proporcionar **I-7** en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 10,53 (s, 1 H), 8,94 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,58 (dd, $J=7,15$, 2,64 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,59 (dd, $J=11,17$, 9,16 Hz, 1 H), 2,52 - 2,53 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Intermedio 8: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida (I-8) (también Compuesto 130)



El intermedio **I-8** se preparó de manera similar al intermedio **I-7** usando ácido furano-2-carboxílico como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 10,58 (s a, 1 H), 8,94 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,53 (dd, $J=7,03$, 2,51 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J=11,04$, 9,29 Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=3,26$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J=3,26$, 1,51 Hz, 1 H).

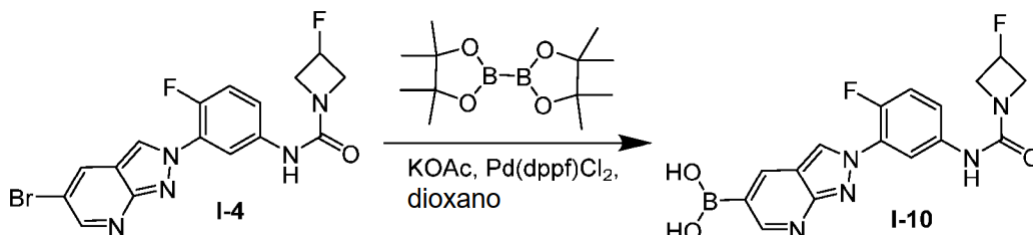
Intermedio 9: 4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (I-9)



Etapa A: A una solución de intermedio **I-1** (4 g, 13,0 mmol, 1 eq) en THF (60 ml) y H_2O (9 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (12,7 g, 39,1 mmol, 3 equiv.), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (531,8 mg, 651,2 μ mol, 0,05 eq) y trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (2,2 g, 14,7 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con éter de petróleo: EtOAc = 1:2) para proporcionar el compuesto **I-9a** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,00 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,78 (d, $J=2,38$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,29 (m, 2 H), 6,68 (dt, $J=8,88$, 3,34 Hz, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H), M+H = 269,1.

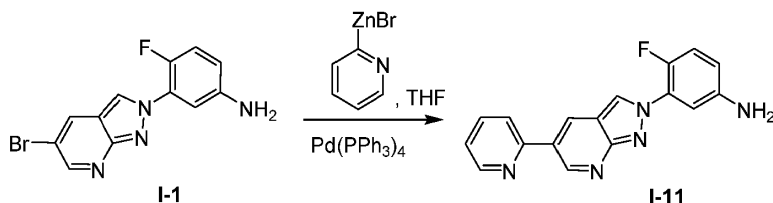
Etapla B: A una solución de intermedio **I-9a** (3,4 g, 12,7 mmol, 1 eq) en EtOH (216 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20 %/C (5,3 g, 7,60 mmol, 0,6 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h en una atmósfera de H₂ a 103,42 kPa (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con etanol (30 ml). El filtrado se concentró, el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se añadió HCl 4 M en EtOAc (2 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar la sal de HCl de **I-9** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,90 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,47 (a d, J=1,63 Hz, 1 H), 8,07 (a dd, J=6,46, 2,45 Hz, 1 H), 7,72 (a dd, J=10,85, 9,10 Hz, 1 H), 7,58 (dt, J=8,50, 3,28 Hz, 1 H), 3,07 - 3,25 (m, 1 H), 1,32 (d, J=6,78 Hz, 6 H), M+H =271,1.

Intermedio 10: ácido (2-(2-fluoro-5-(3-fluoroozetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)borónico (I-10)



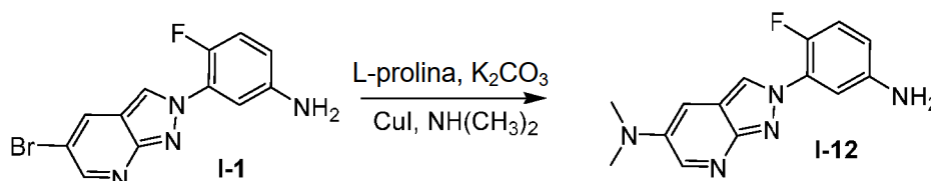
A una solución de intermedio **I-4** (300 mg, 734,9 μmol, 1 eq) en dioxano (18 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (223,9 mg, 881,9 μmol, 1,2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (53,8 mg, 73,5 μmol, 0,1 eq) y KOAc (144,3 mg, 1,5 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con EtOAc (5 ml), agua (5 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **I-10** en forma de un sólido de color negro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,00 (s a, 2 H), 8,70 (s a, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 8,24 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,56 (s a, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 6,59 (s a, 1 H), 5,25 - 5,56 (m, 1 H), 4,33 (s a, 2 H), 3,90 - 4,13 (m, 2 H), M+H =374,2.

Intermedio 11: 4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina I-11



I-1 (947 mg, 3,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (178 mg, 0,15 mmol) se combinaron en un matraz y se colocaron en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de piridin-2-ilcinc(II) 0,5 M en THF (24,7 ml, 12,3 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 eluyendo con acetonitrilo en agua al 10-80 % para proporcionar **I-11** en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J = 3,4, 2,4 Hz, 2H), 8,73 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,69 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H).

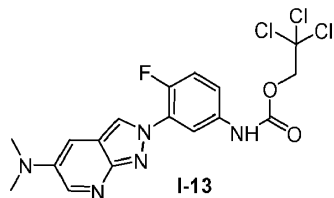
Intermedio 12: 2-(5-amino-2-fluorofenil)-N,N-dimetil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina (I-12)



La mezcla de reacción de *N*-metilmetanamina (4,4 g, 98,7 mmol, 5 ml, 50,5 eq), **I-1** (0,6 g, 1,9 mmol, 1 equiv.), *L*-prolina (22,5 mg, 195,4 μmol, 0,1 eq), CuI (37,2 mg, 195,4 μmol, 0,1 eq) y K₂CO₃ (540 mg, 3,9 mmol, 2 eq) en DMSO (5 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió con NH₄OH acuoso al 10 % (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml*4). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (15 ml*3), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % y DCM al 20 % en éter de petróleo para proporcionar **I-12** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN: (400 MHz,

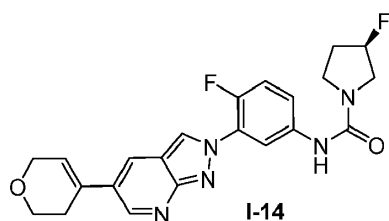
DMSO- d_6) δ ppm 8,68 (s a, 1 H), 8,48 (s a, 1 H), 7,16 (s a, 3 H), 6,63 (s a, 1 H), 5,38 (s a, 2 H), 2,95 (s a, 6 H). M+H = 391,1.

Intermedio 13: (3-(5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (I-13)



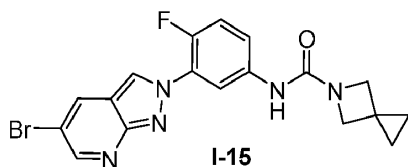
La síntesis de **I-13** se describe en el Ejemplo 9.

Intermedio 14: (R)-N-(3-(5-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida (I-14)



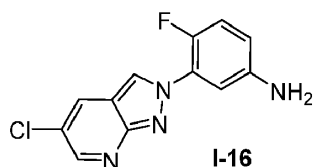
La síntesis de **I-14** se describe en el Ejemplo 18.

Intermedio 15: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida **I-15** (también Compuesto 254)



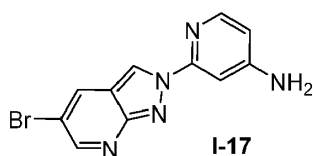
El intermedio **I-15** (compuesto **254**) se preparó de manera similar al intermedio **I-3** usando hemioxalato de 5-azaespiro[2.3]hexano como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 8,90 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 1 H), 8,61 - 8,65 (m, 1 H), 8,26 (dd, $J=7,09$, 2,69 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 (dd, $J=11,25$, 9,29 Hz, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 0,66 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 416,0, 418,0.

Intermedio 16: 3-(5-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (I-16)



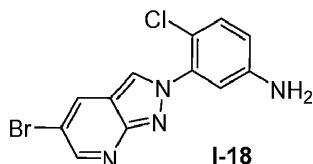
El intermedio **I-16** se preparó de manera similar al intermedio **I-1** usando 5-cloro-2-fluoronicotinaldehído como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,82 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 6,61 - 6,75 (m, 1 H), 5,44 (s a, 2 H).

Intermedio 17: 2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-amina (I-17)



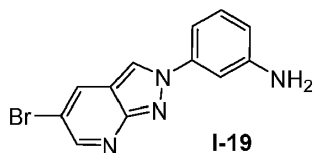
El intermedio **I-17** se preparó de manera similar al intermedio **I-1** usando 4-nitropiridin-2-amina como material de partida en la Etapa B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,19 (s a, 1 H), 8,73 (s a, 1 H), 8,59 (s a, 1 H), 8,01 (a d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 6,54 - 6,74 (m, 3 H).

Intermedio 18: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-cloroanilina (I-18)



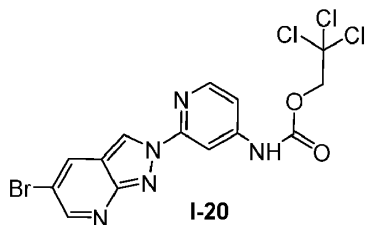
El intermedio **I-18** se preparó de manera similar al intermedio **I-1** usando 2-cloro-5-nitro-anilina como material de partida en la Etapa B. $M+H=325,0$.

Intermedio 19: 3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (I-19)



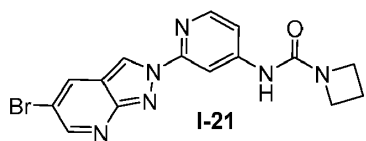
El intermedio **I-19** se preparó de manera similar al intermedio **I-1** usando 3-nitroanilina como material de partida en la Etapa B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,99 (s, 1 H), 8,69 (d, $J=2,44$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 7,31 (t, $J=2,08$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 2 H), 6,61 - 6,72 (m, 1 H), 5,56 (s a, 2 H).

Intermedio 20: (2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (I-20)



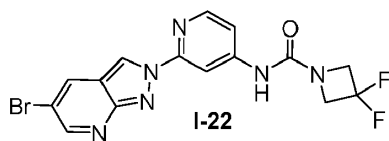
La síntesis de **I-20** se describe en el Ejemplo 21.

Intermedio 21: 3-(2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)-1,1-dimetilurea (I-21)



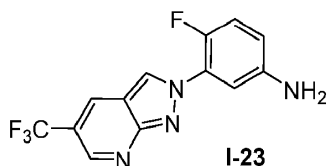
La síntesis de **I-21** se describe en el Ejemplo 21.

Intermedio 22: N-(2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (I-22)



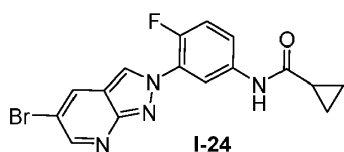
La síntesis de **I-22** se describe en el Ejemplo 22.

Intermedio 23: 4-fluoro-3-(5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (I-23)



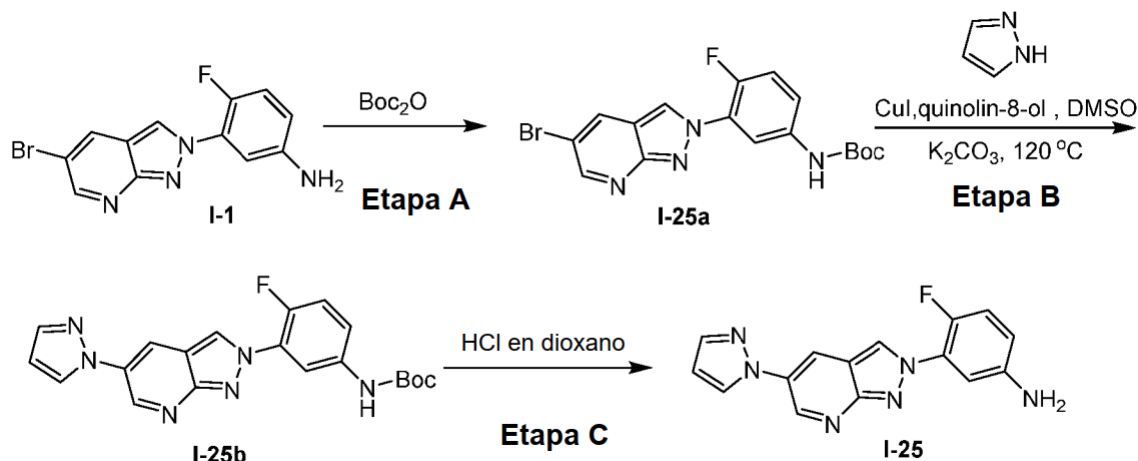
El intermedio **I-23** se preparó de manera similar al intermedio **I-1** usando 2-fluoro-5-(trifluorometil)nicotinaldehído como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO), δ ppm, 9,06 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,98 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 2 H), 6,72 (dt, *J* = 8,91, 3,33 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H).

Intermedio 24: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida (I-24)



El intermedio **I-24** se preparó de manera similar al intermedio **I-7** usando ácido ciclopropanocarboxílico como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,25-8,30 (m, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 1,72 - 1,83 (m, 1 H), 0,83 (d, *J* = 6,15 Hz, 4 H).

Intermedio 25: 3-(5-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluoroanilina (I-25)

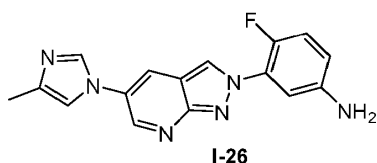


Etapa A: La mezcla de reacción de **I-1** (10 g, 32,6 mmol, 1 equiv.) y Boc₂O (21,3 g, 97,7 mmol, 22,4 ml, 3 eq) en THF (100 ml) se agitó a 76 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar **I-25a** en forma de un sólido de color pardo. M+H = 408,9.

Etapa B: La mezcla de reacción de **I-25a** (0,5 g, 1,2 mmol, 1 eq), 1H-pirazol (126 mg, 1,8 mmol, 1,5 eq), CuI (35 mg, 184,5 μmol, 0,15 eq), quinolin-8-ol (27 mg, 184,5 μmol, 31,9 ul, 0,15 eq) y K₂CO₃ (221 mg, 1,6 mmol, 1,3 eq) en DMSO (5 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con DCM (20 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar **I-25b** en forma de un sólido de color negro. M+H = 395,3.

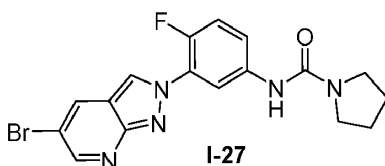
Etapa C: La mezcla de reacción de **I-25b** (0,4 g, 1,0 mmol, 1 equiv.) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC-prep (Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 18 %-48 %, 12 min) para proporcionar **I-25** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,28 (d, *J* = 2,69 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H), 8,61 (dd, *J* = 10,64, 2,57 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 7,14-7,31 (m, 2 H), 6,66-6,75 (m, 1 H), 6,57-6,65 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H).

Intermedio 26: 4-fluoro-3-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (I-26)



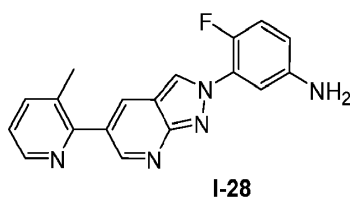
El intermedio **I-26** se preparó de manera similar al intermedio **I-25** usando 4-metil-1H-imidazol como material de partida en la Etapa B. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,00 (d, $J=2,69$ Hz, 1 H), 8,89 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 8,37 - 8,49 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H), 6,61 - 6,80 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H).

Intermedio 27: N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxamida (I-27)



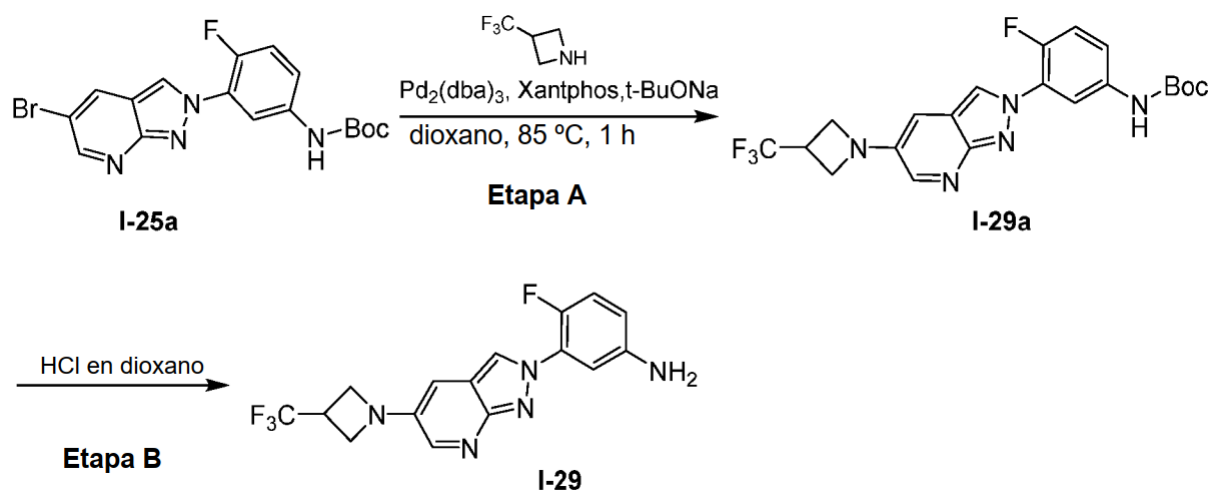
El intermedio **I-27** se preparó de manera similar al intermedio **I-3** usando pirrolidina como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,89 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,28 (dd, $J=7,03, 2,51$ Hz, 1 H), 7,74 (dt, $J=9,10, 3,48$ Hz, 1 H), 7,46 (dd, $J=11,29, 9,29$ Hz, 1 H), 3,39 (s a, 4 H), 1,87 (a t, $J=6,40$ Hz, 4 H).

Intermedio 28: 4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina I-28



El intermedio **I-28** se preparó de manera similar al intermedio **I-11** usando bromuro de (3-metilpiridin-2-il)cinc (II) como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,89 (dd, $J=8,2, 2,4$ Hz, 2H), 8,56 (dd, $J=4,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J=7,7, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,69 (ddd, $J=9,0, 3,9, 2,8$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

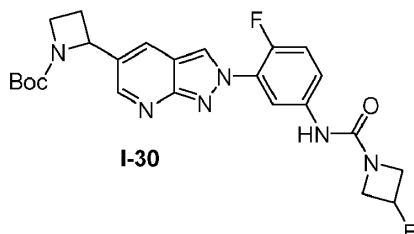
Intermedio 29: 4-fluoro-3-(5-(3-(trifluorometil)azetidín-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina I-29



Etapa A: Una mezcla de **I-25a** (100 mg, 245,6 μmol , 1 eq), 3-(trifluorometil)azetidina (48 mg, 294,7 μmol , 1,2 eq, HCl), NaOBu-t (2 M, 368,3 μl , 3 eq), XantPhos (28 mg, 49,11 μmol , 0,2 eq) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 24,6 μmol , 0,1 eq) en dioxano (2 ml) se desgasificó y después se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2 . La mezcla se inactivó y se ajustó a pH=7 con HOAc 1 M. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar **I-29a** en forma de un sólido de color amarillo. M+H = 452,3.

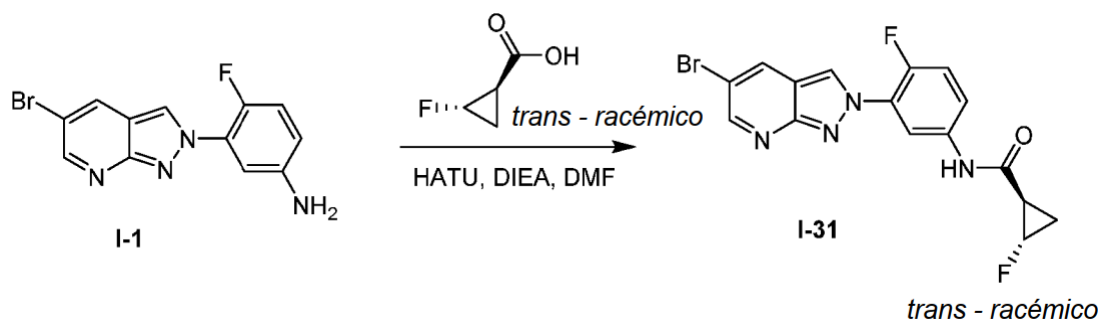
Etapa B: Esta etapa se realizó de manera similar a la etapa C de **I-25** para proporcionar **I-29**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,49 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J=2,81$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,22 (m, 2 H), 7,02 (d, $J=2,69$ Hz, 1 H), 6,63 (dt, $J=8,74$, 3,33 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 2 H), 3,98 (dd, $J=7,95$, 5,38 Hz, 2 H), 3,66 - 3,83 (m, 1 H).

Intermedio 30: 2-(2-(2-fluoro-5-(3-fluoroazetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**I-30**)



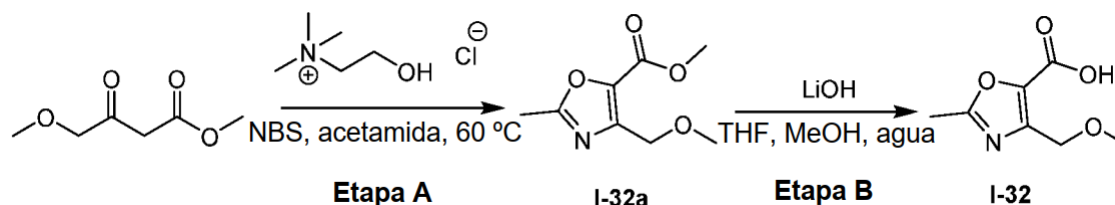
La síntesis de **I-30** se describe en el Ejemplo 24.

Intermedio 31: trans-N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (**I-31**)



A una solución de **I-1** (2,5 g, 8,1 mmol, 1 eq) y ácido trans-2-fluorociclopropanocarboxílico (1,0 g, 9,8 mmol, 1,2 eq) en DMF (20 ml) se le añadió HATU (3,7 g, 9,8 mmol, 1,2 eq) y DIEA (1,6 g, 12,2 mmol, 2,1 ml, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (50 ml) y 100 ml de salmuera (50 ml * 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trituró en terc-butil metil éter (20 ml) y se recogió por filtración para proporcionar **I-31** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,74 (s, 1 H), 8,91 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 8,36 (dd, $J=7,03$, 2,51 Hz, 1 H), 7,60-7,74 (m, 1 H), 7,55 (dd, $J=11,17$, 9,16 Hz, 1 H), 4,70 - 5,12 (m, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 2,23 - 2,41 (m, 1 H), 1,46 - 1,66 (m, 1 H).

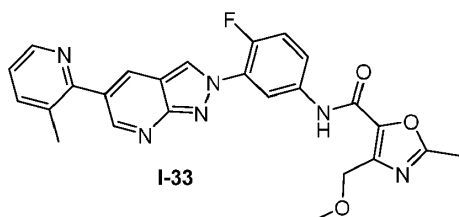
Intermedio 32: ácido 4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-carboxílico (**I-32**)



Etapa A: Se combinaron acetamida (1,7 g, 28,6 mmol, 4 eq) y cloruro de 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletan-1-aminio (1 g, 7,2 mmol, 1 eq) y se calentaron a 60 °C durante 30 min. Se añadieron a la reacción NBS (2,5 g, 14,3 mmol, 2 eq) y 4-metoxi-3-oxo-butanoato de metilo (2,1 g, 14,3 mmol, 2 eq) y se calentaron a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC-prep eluyendo con acetato de etilo al 50 % en petróleo para proporcionar **I-32a** en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,66 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H).

Etapa B: Una mezcla de **I-32a** (60 mg, 324,01 μmol , 1 eq) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27,2 mg, 648,0 μmol , 2 eq) en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 60 mg de una sal de litio de **I-32** en forma de un sólido de color amarillo.

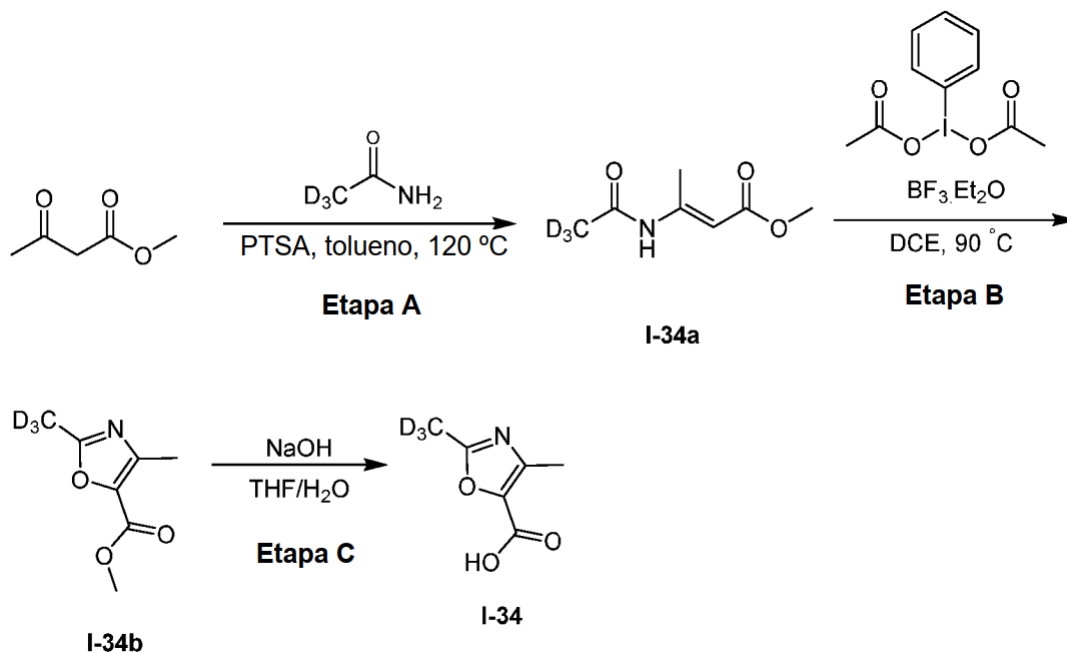
Intermedio 33: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-(metoximetil)-2-metiloxazol-5-carboxamida (I-33)



5

La síntesis de **I-33** se describe en el Ejemplo 28.

Intermedio 34: ácido 4-metil-2-(metil-d3)oxazol-5-carboxílico (I-34)



10

Etapa A: A una solución de 3-oxobutanoato de metilo (900 mg, 7,7 mmol, 833 μ l, 1 eq) en tolueno (15 ml) se le añadió 2,2,2-trideuterioacetamida (962 mg, 15,5 mmol, 2 eq) y TsOH (13,3 mg, 77,5 μ mol, 0,01 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo en un gradiente de 30:1 -10:1 para proporcionar **I-34a** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,88 (s a, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

15

Etapa B: A una solución de **I-34a** (250 mg, 1,6 mmol, 1 eq) en DCE (8 ml) se le añadió (diacetoxyiodo)benceno (654 mg, 2,0 mmol, 1,3 eq) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (443 mg, 3,1 mmol, 385 μ l, 2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo en un gradiente de 30:1-10:1 para proporcionar **I-34b** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

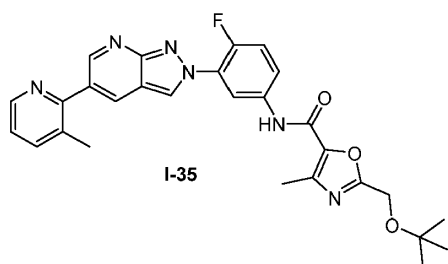
20

Etapa C: A una solución de **I-34b** (100 mg, 632 μ mol, 1 eq) en THF (1 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH al 15 % (1 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El pH se ajustó a 5 mediante la adición de solución acuosa de HCl (1 M) y se formó un sólido de color blanco. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con H_2O (5 ml). La torta del filtro se secó a presión reducida para proporcionar **I-34** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,30 (s a, 1 H), 2,32 (s, 3 H).

25

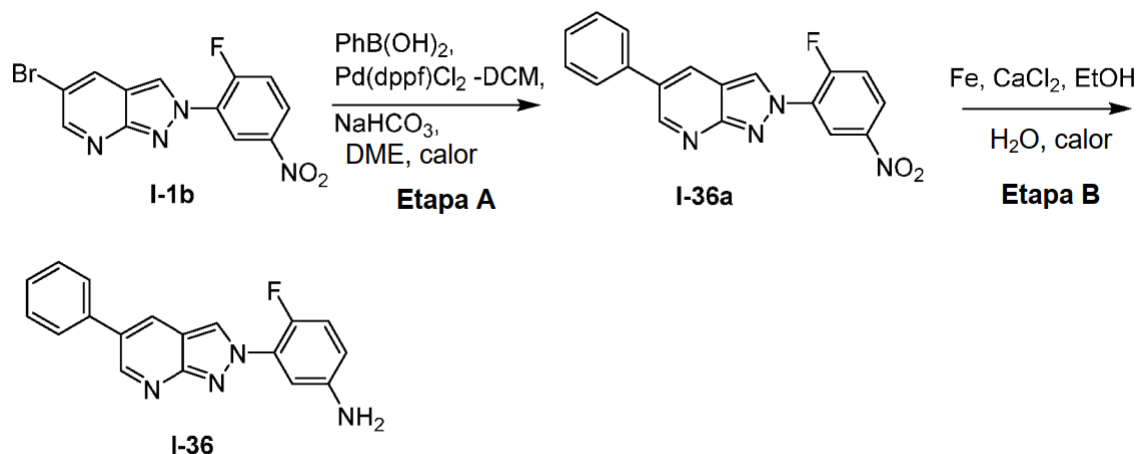
30

Intermedio 35: 2-(terc-butoximetil)-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-metiloxazol-5-carboxamida (I-35)



La síntesis de **I-35** se describe en el Ejemplo 29.

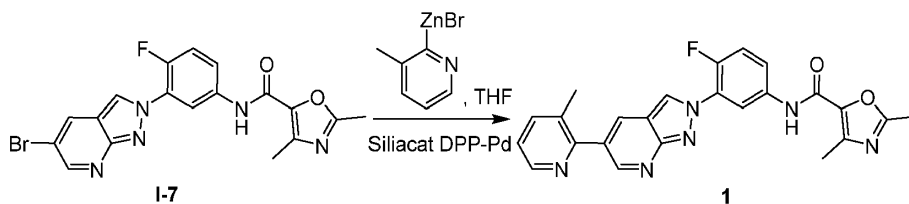
5 Intermedio 36: 4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)anilina (I-36)



10 **Etapla A:** Un tubo sellado de 100 ml que contenía **I-1b** (500 mg, 1,483 mmol) y ácido fenilborónico (181 mg, 1,483 mmol) en DME:H₂O (8:2) (15 ml) se purgó con gas argón durante 15 min. Se añadieron NaHCO₃ (249 mg, 2,966 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (61 mg, 0,074 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1x con agua (150 ml) y 1x con salmuera (100 ml) y después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % en n-hexano para proporcionar **I-36a**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,32-9,29 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 4H); M+H = 335,2

20 **Etapla B:** A un matraz que contenía **I-36a** (150 mg, 0,449 mmol) en EtOH:H₂O (8:2) (20 ml) se le añadió polvo de hierro (370 mg, 6,730 mmol) y CaCl₂ (995 mg, 8,973 mmol) y la reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1x con agua (100 ml) y 1x con salmuera (100 ml) y después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante lavados de n-Pentano para proporcionar **I-36**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70-7,40 (m, 6H), 7,20-7,00 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H); M+H = 305,30.

25 Ejemplo 1: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 1)

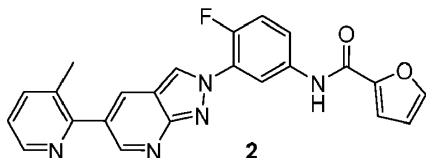


30 A una mezcla de **I-7** (30 mg, 0,070 mmol) y Siliacat DPP-Pd 0,25 mmol/g (0,014 g, 3,52 μmol, 0,05 eq) se le añadieron 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se colocó en atmósfera de nitrógeno y se añadió bromuro de (3-metilpiridin-2-il)cinc(II) (0,5 M en THF, 0,56 ml, 0,28 mmol, 4 eq) y la reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La reacción se inactivó con 0,2 ml de agua y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Atlantis T3 C18 19*50 mm*10 μm de Waters) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % (TFA al 0,035 %) en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto

1. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,90 (dd, $J = 13,2, 2,3$ Hz, 2H), 8,59-8,43 (m, 3H), 7,97 - 7,81 (m, 2H), 7,55 - 7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 6H). Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 443,1.

Los compuestos **16**, **17**, **101**, **102**, **103**, **104**, **105**, **106**, **107** y **108** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

Ejemplo 2: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)furano-2-carboxamida (Compuesto 2)

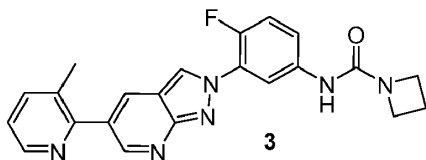


10

El compuesto **2** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-8** como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). Método 2: RT = 0,89 min.; M+H = 414,3.

Los compuestos **54**, **55**, **56**, **57**, **59**, **60**, **61**, **62**, **63** y **64** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

Ejemplo 3: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 3)



20

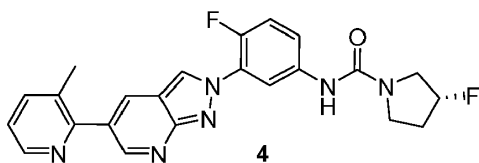
El compuesto **3** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-6** como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,89-8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,26 (m, 2H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 403,3.

25

El compuesto **99** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el bromuro de cinc (II) correspondiente.

Ejemplo 4: (R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 4)

30



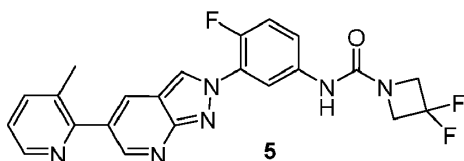
El compuesto **4** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-5** como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,87 (dd, $J = 4,7, 2,3$ Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 5,42-5,25 (m, 1H), 3,85 - 3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 - 2,19 (m, 2H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 435,3.

35

Los compuestos **41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52** y **53** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

40

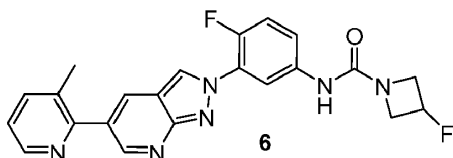
Ejemplo 5: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 5)



45

El compuesto **5** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-3** como material de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,88 (dd, $J = 5,4, 2,3$ Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). Método 2: RT = 0,76 min.; M+H = 439,1.

5 Ejemplo 6: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 6)

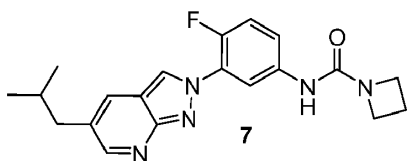


10 El compuesto **6** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-4** como material de partida. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, $J = 16,9, 2,3$ Hz, 2H), 8,57 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 7,7, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 9,1, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 5,41 (dt, $J = 57,5, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,34 (dddd, $J = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4$ Hz, 2H), 4,04 (dddd, $J = 24,9, 10,4, 3,1, 1,4$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Método 1: RT = 2,39 min.; M+H = 421,1.

15 Los compuestos **14**, **15**, **18**, **19**, **20**, **21**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27** y **28** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

20 El compuesto **318** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando dimetilcinc.

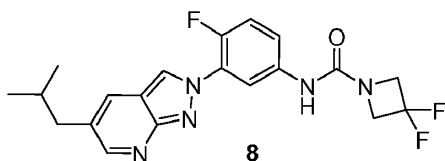
Ejemplo 7: N-(4-fluoro-3-(5-isobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 7)



25 El compuesto **7** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-6** y bromuro de isobutilcinc(II) como materiales de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19-4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: RT = 3,11 min.; M+H = 368,3.

30 Los compuestos **91**, **93**, **94**, **95**, **96**, **97** y **98** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

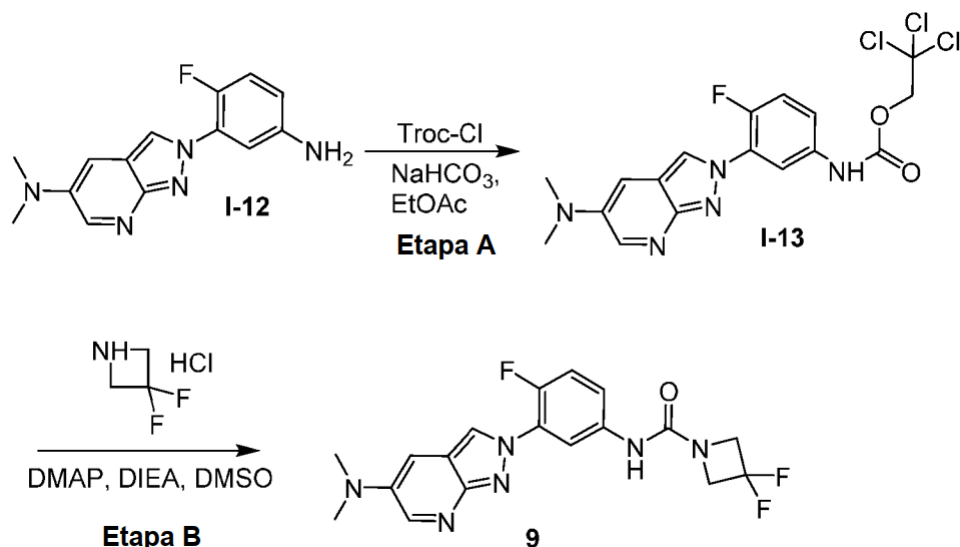
Ejemplo 8: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-isobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 8)



35 El compuesto **8** se preparó de manera similar al compuesto **1** utilizando **I-3** y bromuro de isobutilcinc(II) como materiales de partida. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H). Método 2: RT = 1,09 min. M+H = 404,1.

40 Los compuestos **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37** y **38** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros de cinc (II) correspondientes.

45 Ejemplo 9: N-(3-(5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida (Compuesto 9)

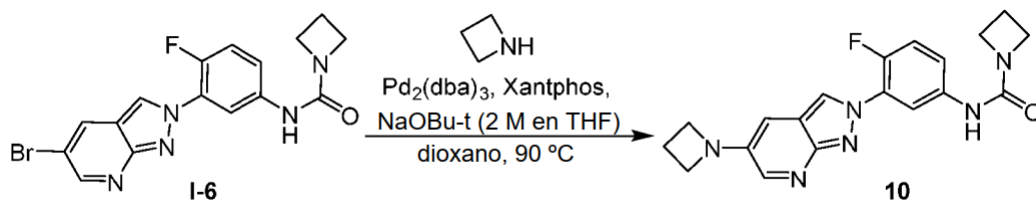


Etapa A: A una solución de **I-12** (0,5 g, 1,8 mmol, 1 eq) en acetato de etilo (5 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) se le añadió carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetilo (585,7 mg, 2,8 mmol, 370,7 μl , 1,5 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml*3) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 20 % y DCM al 20 % en éter de petróleo para proporcionar **I-13** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,52 (s, 1 H), 8,71 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J=2,69$ Hz, 1 H), 8,25 (a d, $J=5,14$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,64 (m, 2 H), 7,16 (d, $J=2,69$ Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 2,96 (s, 6 H).

Etapa B: La mezcla de reacción de **I-13** (60 mg, 134,3 μmol , 1 eq), HCl de 3,3-difluoroazetidina (25 mg, 268,6 μmol , 2 eq), DIEA (34,6 mg, 268,6 μmol , 46,7 μl , 2 eq), DMAP (1,6 mg, 13,4 μmol , 0,1 eq) en DMSO (1 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas y a 70 °C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante columna de HPLC-Prep: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm ; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 25 %-55 %, 12 min para proporcionar **9** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,90, 2,64$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 1 H), 7,45 (dd, $J=11,42, 9,16$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=3,01$ Hz, 1 H), 4,41 (t, $J=12,67$ Hz, 4 H), 2,95 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 391,1.

Los compuestos **100**, **124**, **133**, **142**, **143**, **156**, **167**, **170**, **195**, **219**, **220**, **221**, **222**, **223**, **224**, **225**, **226**, **227**, **228**, **229**, **260**, **276**, **319**, **320**, **321**, **322**, **323**, **324**, y **328**, se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los intermedios **I-9**, **I-12**, **I-16**, **I-23**, **I-25** o **I-26** y la amina correspondiente.

Ejemplo 10: N-(3-(5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidin-1-carboxamida (Compuesto 10)



Una mezcla de **I-6** (80 mg, 205 μmol , 1 eq), azetidina (17,6 mg, 307,5 μmol , 20,7 μl , 1,5 eq), NaOt-Bu (2 M en THF, 307,5 μl , 3 eq), XantPhos (23,7 mg, 41 μmol , 0,20 eq) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,8 mg, 20,5 μmol , 0,10 eq) en dioxano (3 ml) se desgasificó con argón y se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con HOAc 1 M y se purificó mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm ; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 28 %-58 %, 12 min) para proporcionar **10** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,42 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,78, 2,76$ Hz, 1 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,30 (dd, $J=11,04, 9,16$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H), 4,10 (t, $J=7,65$ Hz, 4 H), 3,99 (t, $J=7,22$ Hz, 4 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 367,1.

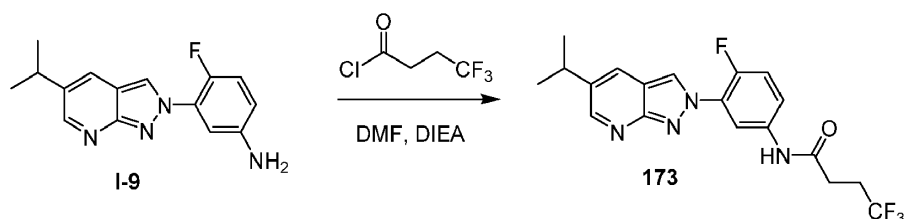
Los compuestos **40**, **58**, **92**, **122**, **131**, **132**, **134**, **135**, **137**, **141**, **144**, **145**, **147**, **149**, **151**, **155**, **157**, **158**, **161**, **163**, **171**, **172**, **177**, **178**, **179**, **180**, **181**, **183**, **184**, **185**, **186**, **190**, **191**, **192**, **193**, **194**, **197**, **198**, **199**, **200**, **201**, **202**, **203**, **204**, **205**, **230**,

231, 232, 234, 235, 236 237, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 263, 266, 272 290, 291, 292, 298, 299, 300, 302, 303, 306, 307, 308, 314, 326, 327, 338 y 339 se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el intermedio correspondiente **I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-24, I-27 o I-31** y las aminas correspondientes.

El compuesto **242** se aisló además del compuesto **241** usando las condiciones de reacción anteriores. Del mismo modo, el compuesto **246** se aisló además del compuesto **202** usando las condiciones de reacción anteriores.

El compuesto **270** se sintetizó usando el protocolo descrito anteriormente usando Boc-piperidina, después de lo cual el grupo Boc se retiró usando una relación 0,36:1 de TFA en DCM seguido de neutralización a pH = 7 con Et₃N y después purificación mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 3 %-30 %, 10 min) para proporcionar el compuesto **270**.

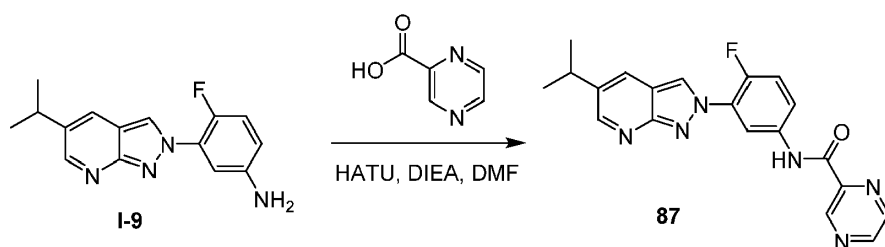
Ejemplo 11: 4,4,4-trifluoro-N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)butanamida (Compuesto 173)



A una solución de **I-9** (25 mg, 0,092 mmol) en DMF (1,5 ml) y DIEA (0,040 ml, 0,23 mmol) se le añadió cloruro de 4,4,4-trifluorobutanoilo (14,9 mg, 0,092 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente en una columna de cromatografía ultrarrápida C18 de 15 g eluyendo con acetonitrilo al 20-90 % en agua para proporcionar el compuesto **173** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 3,08 (pd, J = 6,9, 0,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: RT = 3,19 min.; M+H = 395,2.

El compuesto **174** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el cloroformiato correspondiente en lugar del cloruro de ácido.

Ejemplo 12: N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirazina-2-carboxamida (Compuesto 87)



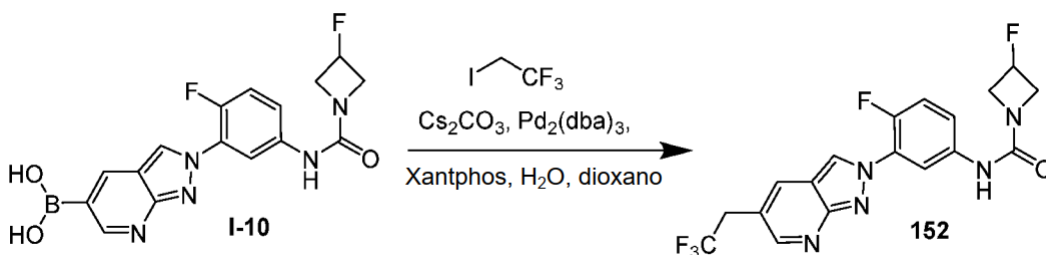
Se añadió ácido pirazina-2-carboxílico (16,5 mg, 0,13 mmol) a un matraz seguido de **I-9** (30 mg, 0,11 mmol) disuelto en 0,25 ml de DMF. Una solución de DIEA (0,058 ml, 0,33 mmol) y HATU (50,6 mg, 0,13 mmol) en 0,25 ml de DMF se añadió a la reacción y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 micrómetros y el material se purificó mediante HPLC-prep (columna Atlantis T3 C18 19*50 mm*10 um de Waters) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % (TFA al 0,035 %) en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto 87. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,05 min.; M+H = 377,3.

Los compuestos **65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 196, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 261, 262 y 351** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

Los compuestos **139, 140, 153, 154, 279, 330 y 352** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando **I-12, I-29 o I-36** y los ácidos carboxílicos correspondientes.

El compuesto **278** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando **I-28 y I-34** como materiales de partida.

Ejemplo 13: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 152)



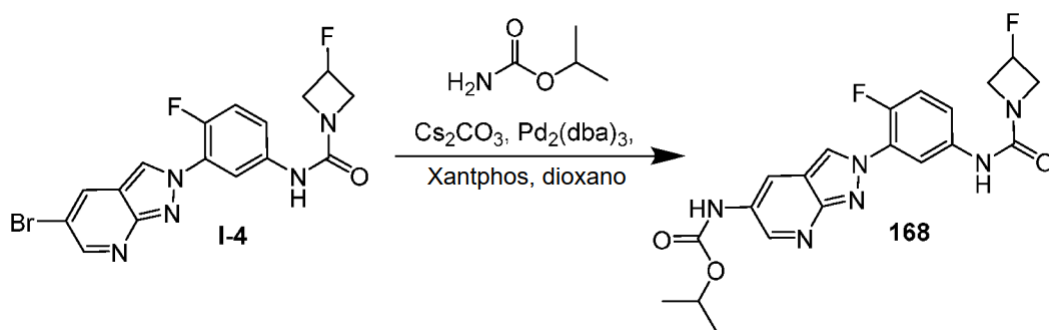
5

A una solución de **I-10** (106 mg, 285,6 μ mol, 1 eq) en dioxano (1 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (119,9 mg, 571,10 μ mol, 56,03 μ l, 2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13,1 mg, 14,3 μ mol, 0,05 eq), XantPhos (28,1 mg, 48,5 μ mol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (372,15 mg, 1,1 mmol, 4 eq) en una atmósfera de N_2 . Después de 1 min se añadió agua (92,6 mg, 5,1 mmol, 92,6 μ l, 18 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (30 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml*2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC-prep (SiO_2 , DCM: Metanol = 10:1) y se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 28 %-58 %, 12 min) para proporcionar el compuesto **152** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,95 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=6,90, 2,63$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,48 (dd, $J=11,29, 9,29$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 (c, $J=11,71$ Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 412,2.

Los compuestos **162**, **164**, **166**, **175** y **176** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el ácido borónico correspondiente preparado a partir del intermedio **I-3**, **I-5**, **I-6**, **I-7** o **I-8** preparado de la misma manera que **I-10**.

Ejemplo 14: (2-(2-Fluoro-5-(3-fluoroazetidina-1-carboxamido)fenil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato de isopropilo (Compuesto 168)

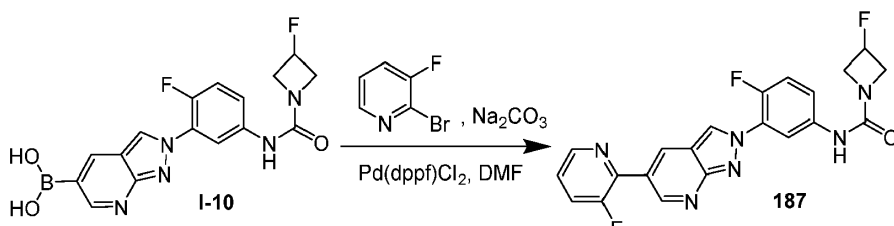
25



A una mezcla de **I-4** (120 mg, 294 μ mol, 1 eq), carbamato de isopropilo (45,5 mg, 441 μ mol, 1,5 eq) y Cs_2CO_3 (287,3 mg, 881,9 μ mol, 3 eq) en dioxano (3 ml) se le añadió XantPhos (34,0 mg, 58,8 μ mol, 0,20 eq) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,9 mg, 29,4 μ mol, 0,10 eq) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de HOAc 1 M y se purificó mediante HPLC-prep (columna: Boston pH-Iex 150*25 10 μ m; fase móvil: [agua (Ácido Fórmico al 0,225 %)-acetonitrilo]; % de B: 33 %-63 %, 10 min seguido de purificación adicional en columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 28 %-58 %, 12 min). El compuesto **168** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4), δ ppm, 8,64 (a d, $J = 2,26$ Hz, 1 H), 8,61 (a d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,10 (dd, $J = 6,71, 2,70$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,33 (dd, $J = 10,92, 9,16$ Hz, 1 H), 5,25 - 5,47 (m, 1 H), 5,01 (dt, $J = 12,52, 6,23$ Hz, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,07-4,19 (m, 2 H), 1,33 (d, $J = 6,27$ Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,88 min.; M+H = 431,1.

Los compuestos **123**, **136**, **138**, **146** y **159** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el intermedio correspondiente **I-3**, **I-5**, **I-6**, **I-7** o **I-8**.

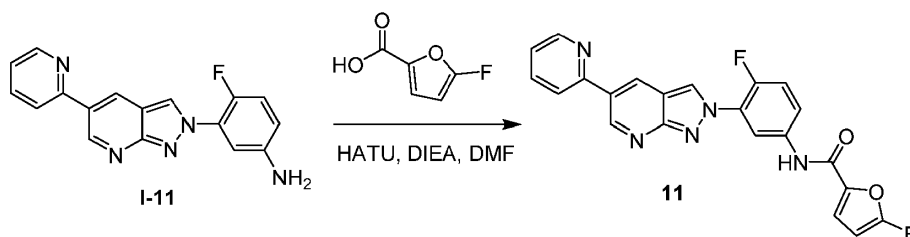
Ejemplo 15: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 187)



A una solución de intermedio **I-10** (95 mg, 254,6 μ mol, 1 eq) en DMF (3 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (18,6 mg, 25,5 μ mol, 0,1 eq), Na₂CO₃ (81 mg, 763,8 μ mol, 3 eq) y 2-bromo-3-fluoropiridina (89,5 mg, 509,2 μ mol, 2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC-prep (columna: Boston Green SAO 150*30 5 μ ; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 35 %-65 %, 10 min) para proporcionar el compuesto **187** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (a d, J=4,39 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,73, 8,47 Hz, 1 H), 7,72 (dt, J=8,60, 3,48 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 425,1.

Los compuestos **188**, **294**, **295**, **297**, **301**, **304**, **312**, **325**, **329**, **330** y **335** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los bromuros correspondientes.

Ejemplo 16: 5-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)furano-2-carboxamida (Compuesto 11)

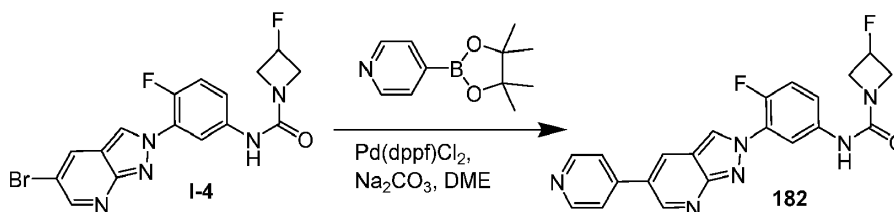


Se disolvió **I-11** (40 mg, 0,131 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadieron a la reacción ácido 5-fluorofurano-2-carboxílico (25,6 mg, 0,20 mmol), DIEA (0,058 ml, 0,33 mmol) y HATU (50,6 mg, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó 1x con solución sat. ac. de Na₂CO₃ y 1x con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0 - 100 %:EtOH 3:1 en heptanos para proporcionar el compuesto **11**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 6,14 (dd, J = 7,0, 3,7 Hz, 1H). Método 2: RT = 0,91 min.; M+H = 418,1.

Los compuestos **12**, **13**, **206**, **218**, **345**, **346**, **347**, **348** y **349** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el ácido carboxílico correspondiente.

El compuesto **350** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el ácido carboxílico correspondiente y **I-28**.

Ejemplo 17: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 182)

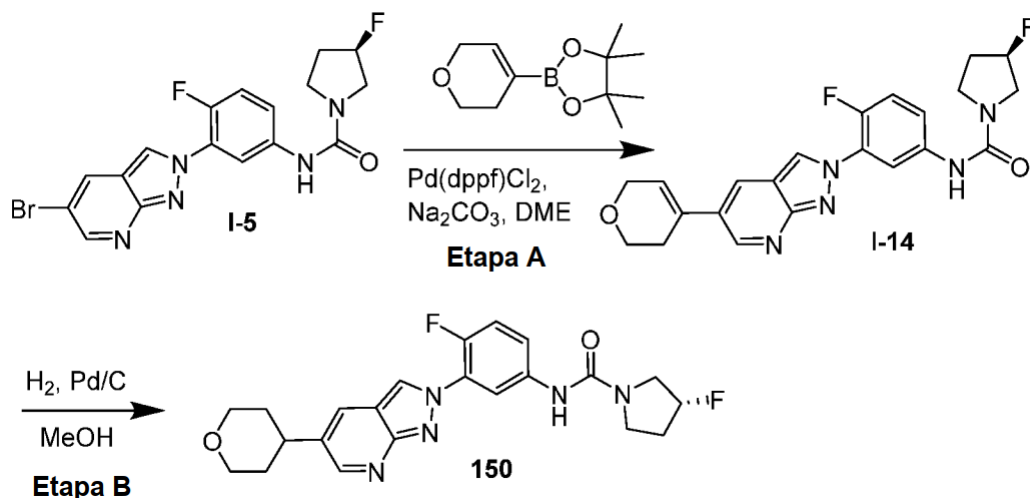


A una solución de **I-4** (80 mg, 196 μ mol, 1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (60,3 mg, 294 μ mol, 1,5 eq) en DME (3 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (14,34 mg, 19,6 μ mol, 0,1 eq) y Na₂CO₃ (2 M, 294 μ l, 3 eq) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml * 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 18 %-48 %, 12 min) para proporcionar el compuesto **182** en

forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm, 9,17 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 9,03 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,28 (dd, $J=6,90, 2,64$ Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 2 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J=11,29, 9,03$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,27 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,58 min.; M+H = 407,1.

El compuesto **189** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el éster borónico correspondiente.

Ejemplo 18: (R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 150)



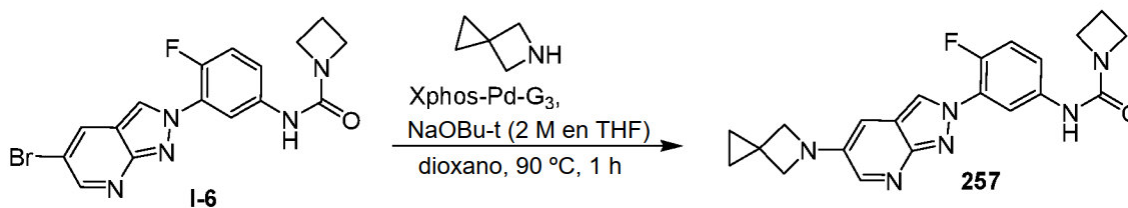
Etapa A: A una mezcla de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (65,7 mg, 312,6 μmol , 1,1 eq), **I-5** (120 mg, 284,2 μmol , 1 eq) y Na_2CO_3 (2 M, 426,3 μl , 3 eq) en DME (3 ml) y agua (0,5 ml) en atmósfera de argón se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (20,8 mg, 28,4 μmol , 0,1 eq). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se purificó mediante TLC-prep eluyendo con EtOAc al 90 % en éter de petróleo para proporcionar **I-14** en forma de un sólido de color blanco. M+H = 426,2.

Etapa B: A una mezcla de **I-14** (85 mg, 199,8 μmol , 1 eq) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, pureza del 10 %). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 10 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna: Boston Green SAO 150*30 5 μ ; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 27 %-51 %, 10 min) para proporcionar el compuesto **150** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4), δ ppm, 9,15 ((d, $J = 2,01$ Hz, 1 H)), 8,98 (s, 1 H), 8,85 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 6,78, 9,16$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,04, 9,16$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,41 (m, 1 H), 4,11 - 4,14 (m, 2 H), 3,57 - 3,85 (m, 6 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 1,97 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,60 min.; M+H = 428,2.

Los compuestos **148**, **160**, **165**, **169**, **296** y **305** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los intermedios **I-3**, **I-4**, **I-6** o **I-7** y el ácido borónico o éster borónico correspondiente.

El compuesto **293** se sintetizó usando el protocolo descrito anteriormente usando **I-4** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, después de lo cual el grupo Boc se retiró usando una relación 1:5 de TFA en DCM seguido de concentración y después purificación mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 2%-22%, 10 min) para proporcionar el compuesto **293**.

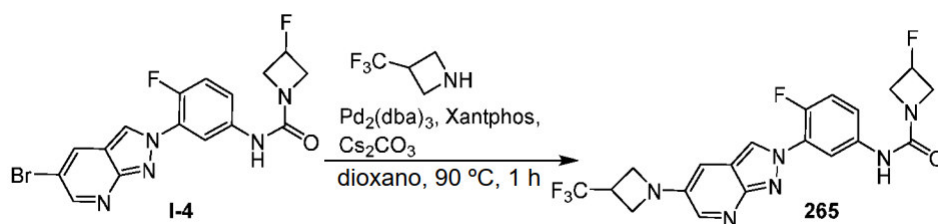
Ejemplo 19: N-(3-(5-(5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 257)



Una mezcla de **I-6** (400 mg, 1,0 mmol, 1 eq), hemioxalato de 5-azaspiro[2.3]hexano (128 mg, 1,0 mmol, 1 eq), NaOBu-t (2 M en THF, 1,5 ml, 3 eq) y Xphos Pd G3 (87 mg, 102,5 μ mol, 0,1 eq) en dioxano (10 ml), se desgasificó, se colocó en una atmósfera de argón y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl saturado (40 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 6) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 50 % en DCM, seguido de purificación mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 30 %-60 %, 10 min) para proporcionar el compuesto **257** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,69 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,63 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,97 (t, J = 7,53 Hz, 4 H), 2,19 (quin, J = 7,56 Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,90 min.; M+H = 393,2.

Los compuestos **233**, **258**, **259** y **337** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los intermedios **I-3**, **I-4**, **I-5** o **I-27** correspondientes.

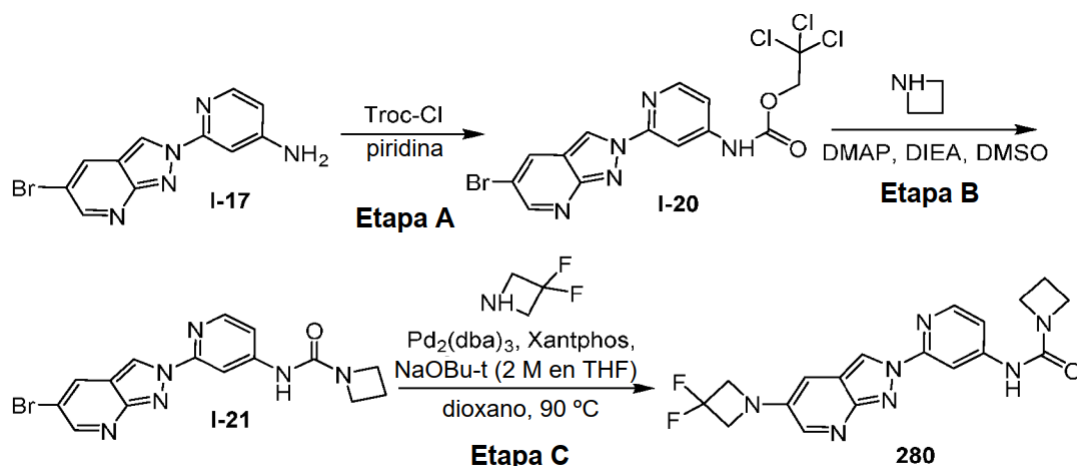
Ejemplo 20: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidin-1-carboxamida (Compuesto 265)



Una mezcla de **I-4** (3,5 g, 8,6 mmol, 1 eq), sal de HCl de 3-(trifluorometil)azetidina (1,7 g, 10,3 mmol, 1,2 eq), Pd₂(dba)₃ (785 mg, 857,4 μ mol, 0,1 eq), XantPhos (992 mg, 1,7 mmol, 0,2 eq) y Cs₂CO₃ (8,4 g, 25,7 mmol, 3 eq) en dioxano (60 ml) se desgasificó y después se calentó a 85 °C durante 1,2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl sat. (400 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH/acetato de etilo/DCM = 0:1:1 a 1:5:1 para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep; columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 mm*10 μ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 30 %-60 %, 35 min. El pH de la solución se ajustó a pH = 7 mediante NH₃ al 20 % en H₂O y el acetonitrilo se retiró al vacío a 30 °C. El sólido de color amarillo resultante se recogió por filtración, se lavó con 100 ml de agua x 4 y se liofilizó para proporcionar el compuesto **265** en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 7,34, 4,58 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,18 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 453,1.

Los compuestos **274** y **275** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los intermedios **I-5** o **I-6** correspondientes.

Ejemplo 21: N-(2-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)azetidin-1-carboxamida (Compuesto 280)



Etapa A: A una solución de **I-17** (2,5 g, 8,6 mmol, 1 eq) en piridina (30 ml) se le añadió carbonocloridato de 2,2,2-tricloroetilo (3,6 g, 17,2 mmol, 2,3 ml, 2 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de 100 ml de agua y después se filtró. La torta del filtro se lavó con 50 ml de agua y se secó a presión reducida. Después, el precipitado se trituroó en terc-butil metil éter (20 ml) y se recogió por filtración para proporcionar **I-20** en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,08 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,77 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 5,38, 1,71$ Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H).

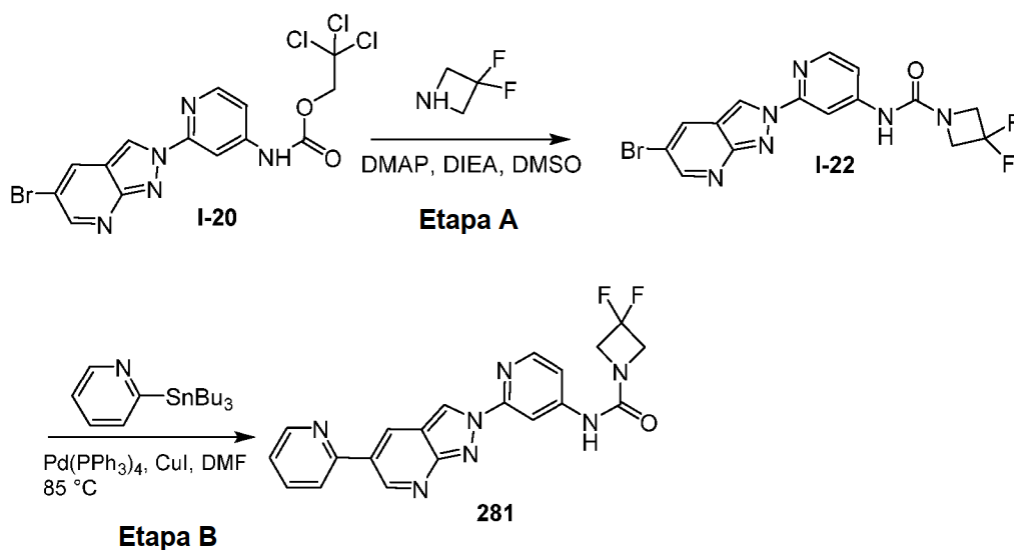
Etapa B: A una solución de **I-20** (1,2 g, 2,6 mmol, 1 eq) y clorhidrato de azetidina (482 mg, 5,2 mmol, 2 eq) en DMSO (12 ml) se le añadió DMAP (31 mg, 257,8 μmol , 0,10 eq) y DIEA (666 mg, 5,2 mmol, 898,0 μl , 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 144 h. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de 100 ml de agua, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con 50 ml de agua, se secó a presión reducida para proporcionar **I-21** en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,24 (s, 2 H), 8,75 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,62$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 5,75, 1,83$ Hz, 1 H), 4,04 (a t, $J = 7,58$ Hz, 4 H), 2,23 (quin, $J = 7,64$ Hz, 2 H).

Etapa C: Una mezcla de **I-21** (180 mg, 482,3 μmol , 1 eq), 3,3-difluoroazetidina (125 mg, 964,6 μmol , 2 eq, HCl), XantPhos (56 mg, 96,5 μmol , 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44 mg, 48,2 μmol , 0,10 eq) y NaOBu-t (2 M, 964,6 μl , 4 eq) en dioxano (3 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con éter de petróleo al 10-100 % en Acetato de etilo para proporcionar 65 mg de un residuo. El residuo se trituroó en MeOH (3 ml) y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto **280** en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 5,52, 2,01$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 4,42 (t, $J = 12,17$ Hz, 4 H), 4,04 (t, $J = 7,53$ Hz, 4 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 386,0.

Los compuestos **282**, **284**, **286**, **287** y **343** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando los intermedios **I-17**, **I-18** o **I-19** y las aminas correspondientes.

El compuesto **340** se sintetizó de acuerdo con el protocolo descrito en la Etapa A y la Etapa B usando (R)-3-fluoropirrolidina.

Ejemplo 22: 3,3-difluoro-N-(2-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 281)



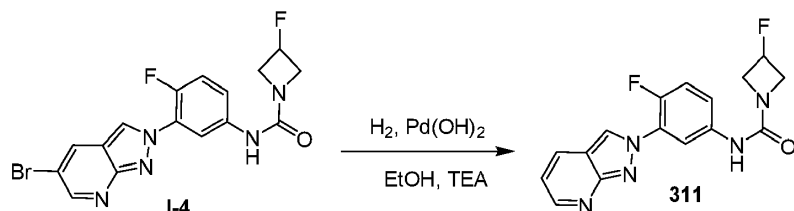
Etapa A: A una solución de **I-20** (800 mg, 1,7 mmol, 1 eq) y sal de HCl de 3,3-difluoroazetidina (445 mg, 3,4 mmol, 2 eq) en DMSO (10 ml) se le añadió DMAP (21 mg, 171,8 μ mol, 0,1 eq) y DIEA (444 mg, 3,4 mmol, 598,7 μ l, 2 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 320 h. La mezcla de reacción precipitó mediante la adición de agua (100 ml) y después se filtró. La torta del filtro se lavó con 50 ml de agua, se secó a presión reducida para proporcionar **I-22** en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,69 (s, 1 H), 9,23 - 9,27 (m, 1 H), 8,75 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,44 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 5,62, 1,96 Hz, 1 H), 4,48 (t, J = 12,72 Hz, 4 H).

Etapa B: A una solución de **I-22** (460 mg, 1,12 mmol, 1 eq) y tributil(2-piridil)estannano (497 mg, 1,3 mmol, 1,2 eq) en DMF (10 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130 mg, 112,4 μ mol, 0,1 eq) y CuI (21 mg, 112,4 μ mol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante sílice eluyendo con éter de petróleo al 10-100 % en acetato de etilo para proporcionar un sólido, que se trituró en DCM (3 ml). El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto **281** en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,70 (s, 1 H), 9,47 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,71 - 8,77 (m, 1 H), 8,49 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 5,62 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J = 7,76, 1,83 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 5,62, 1,96 Hz, 1 H), 7,39-7,47 (m, 1 H), 4,49 (t, J = 12,72 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,81 min.; M+H = 408,0.

Los compuestos **283**, **285**, **309**, **310**, **313**, **315**, **317**, **341**, **342** y **344** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente usando el intermedio **I-1**, **I-17**, **I-18** o **I-19** y la amina correspondiente y el organoestaño correspondiente.

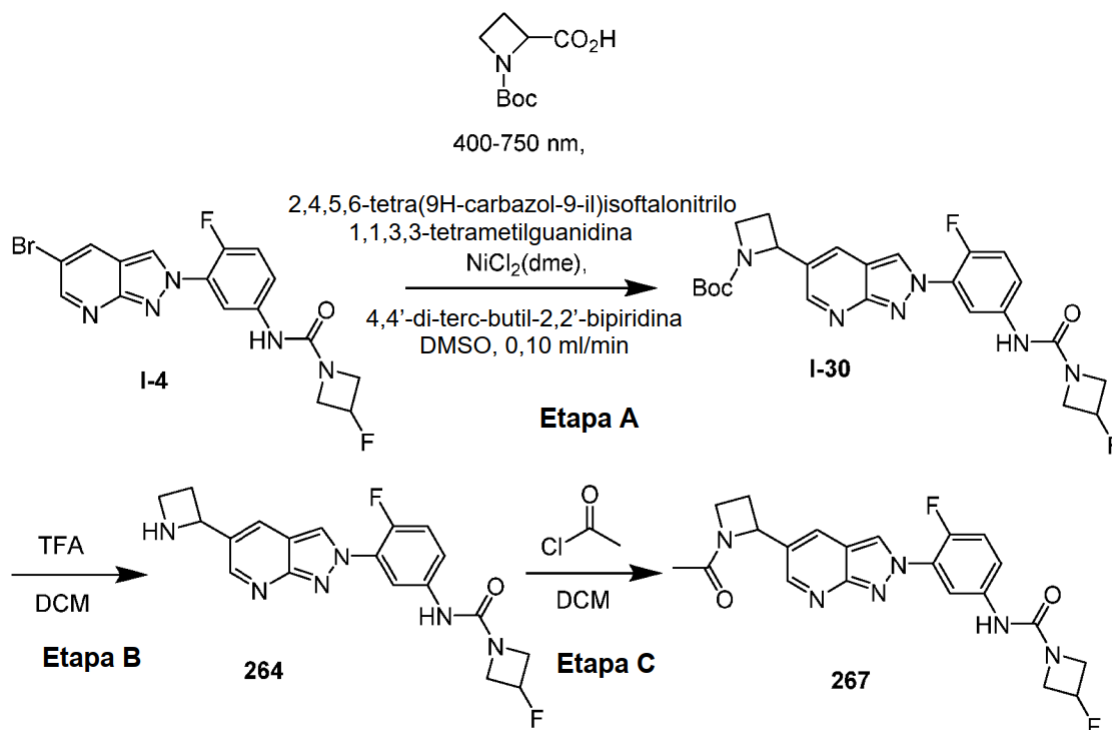
Los compuestos **256**, **332**, **333** y **336** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo en la Etapa B usando **I-24**, **I-27** o **I-31** y los organoestaños correspondientes.

Ejemplo 23: 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 311)



A una solución de **I-4** (100 mg, 245 μ mol, 1 eq) en EtOH (2 ml) se le añadió TEA (25 mg, 245 μ mol, 34,1 μ l, 1 eq) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (34 mg, 24,5 μ mol, pureza del 10 %, 0,1 eq) en atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 (103,42 kPa (15 psi)) a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna: Luna C18 150*25*5 μ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %) - acetonitrilo]; % de B: 17 %-44 %, 10 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **311** en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm, 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J = 7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,66-7,73 (m, 1 H), 7,43-7,51 (m, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,41, 4,14 Hz, 1 H), 5,29-5,51 (m, 1 H), 4,24-4,39 (m, 2 H), 3,96 -4,10 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 330,1.

Ejemplo 24: N-(3-(5-(1-acetilazetidin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida (Compuesto 267)



5

10

15

20

25

Etapa A: Se disolvieron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico (394 mg, 2 mmol), **I-4** (400 mg, 1 mmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (226 mg, 1,96 mmol), NiCl₂(dme) (22 mg, 0,1 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (26 mg, 0,1 mol) y 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-il)isofталонitrilo (23 mg, 0,03 mmol) en DMSO (9,8 ml) tras calentamiento y tratamiento con ultrasonidos. La solución se bombeó (0,10 ml/min) a través del fotorreactor (volumen del reactor: 0,9 ml; tubo de PFA de 0,10 cm (0,04") de DI, 0,15875 cm (0,0625") de DI; 20 cm² de área irradiada; 1 cm de distancia a la placa LED; LED de 400-750 nm; brillo de 8800 lm) y se recogió en un vial. La reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 eluyendo con acetonitrilo al 15-85 % en agua y se concentró. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 40-100 % en heptano para proporcionar **I-30**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,32 (dddd, J = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,11 -3,94 (m, 6H), 1,27 (s, 9H).

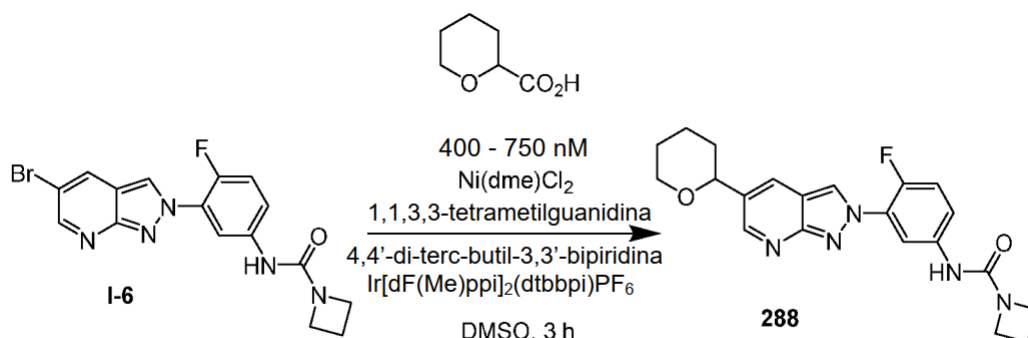
Etapa B: Se disolvió **I-30** (83 mg, 0,171 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró, se disolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 eluyendo con acetonitrilo al 5-40 % en agua. La liofilización proporcionó el compuesto **264** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 - 8,96 (m, 2H), 8,84 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dtt, J = 57,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, J = 11,7, 8,7, 4,4 Hz, 1H). Método 1: RT = 1,69 min.; M+H = 385,2.

Etapa C: El compuesto **264** (20 mg, 0,052 mmol) se disolvió en DCM (Volumen: 1 ml) y se añadieron DIEA (0,027 ml, 0,16 mmol) y cloruro de acetilo (5,55 µl, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 h. La reacción se purificó mediante SFC en columna Princeton PPU de 250 × 21,2 mm eluyendo con MeOH al 20-60 % en CO₂ líquido para proporcionar el compuesto **267**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,86 (dd, J = 3,4, 2,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 8,67 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 8,17 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 8,13 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 0,5H), 7,66 (dddd, J = 8,8, 4,3, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 10,9, 9,1, 3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,4, 0,8 Hz, 0,5H), 7,18 (dd, J = 4,5, 0,9 Hz, 0,5H), 5,93 (dd, J = 9,2, 5,6 Hz, 0,5H), 5,73 (dd, J = 9,3, 6,1 Hz, 0,5H), 5,37 (dtt, J = 57,1, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, J = 10,3, 3,2, 1,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H). Método 2: RT = 0,66 min.; M+H = 427,2.

35

El compuesto 247 se sintetizó de acuerdo con el protocolo anterior en la Etapa A usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico como material de partida.

Ejemplo 25: N-(4-fluoro-3-(5-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 288)



5

10

15

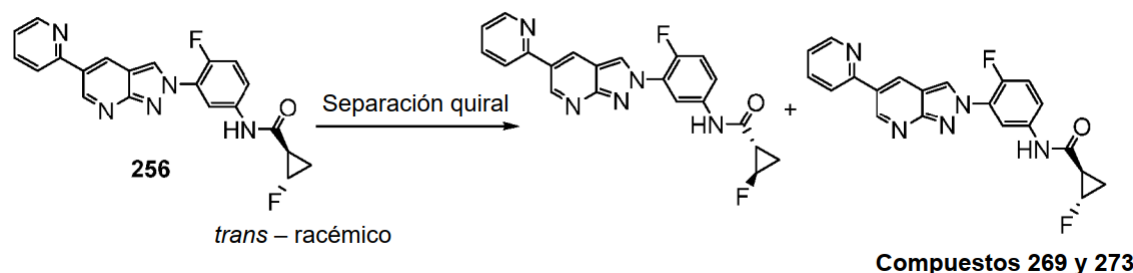
Se disolvieron **I-6** (30 mg, 0,077 mmol), complejo de cloruro de níquel(II) y etilenglicol dimetil éter (1,7 mg, 7,8 μ mol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (53 mg, 0,46 mmol), 4,4'-di-terc-butil-3,3'-bipiridina (2,1 mg, 7,7 μ mol), ácido tetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (60 mg, 0,46 mmol) y hexafluorofosfato de [4,4'-bis(terc-butil)-2,2'-bipiridina]bis[3,5-difluoro-2-[5-metil-2-piridinil]fenil]iridio(III) (3,90 mg, 3,84 μ mol) en DMSO (769 μ l) tras calentamiento y tratamiento con ultrasonidos. La solución se añadió a un pocillo de 0,3 ml de una placa de Teflón de 96 pocillos y se irradió durante 3 horas (20 cm² de área irradiada; distancia de 10 cm a la placa de LED; LED de 400-750 nm; brillo de 7600 lm). La solución resultante se purificó mediante HPLC-prep (columna Atlantis T3 C18 19*50 mm*10 μ m de Waters) eluyendo con acetonitrilo (TFA al 0,035 %) en agua (TFA al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **288**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 4,92 (ddt, J = 2,7, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,74 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,57 (m, 4H). Método 2: RT = 0,89 min.; M+H = 396,0.

20

El compuesto **289** se sintetizó de acuerdo con el protocolo anterior usando ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico como material de partida.

25

Ejemplo 26A y B: (1*S*,2*R*)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida o (1*R*,2*S*)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (Compuestos 269 y 273)



30

El compuesto **256** (170 mg) se separó mediante SFC (columna: CHIRALCEL® OJ-H (250 mm*25 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂ - MeOH (NH₃H₂O al 0,1 %); % de B: 50 %] para proporcionar el compuesto **269** (pico 1, RT = 5,42 min) en forma de un sólido de color amarillo y el compuesto **273** (pico 2, RT = 6,75 min) en forma de un sólido de color blanquecino.

35

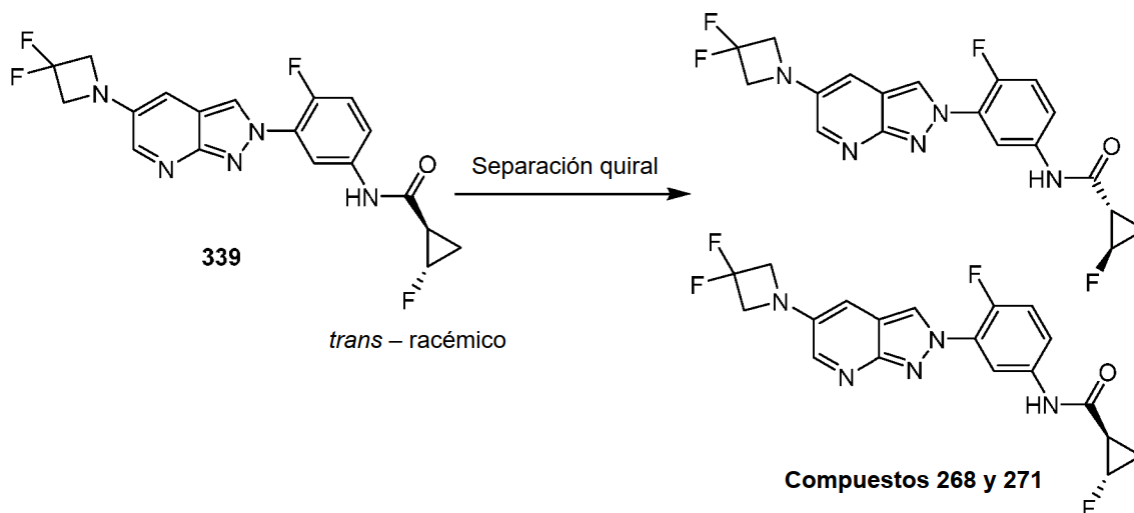
269 (pico 1): RT de SFC: 5,42 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,14 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J=6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,75, 1,69 Hz, 1 H), 7,65-7,74 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,22, 5,21 Hz, 1 H), 4,78 - 5,06 (m, 1 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 392,2.

40

273 (pico 2): RT de SFC: 6,75 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,79, 1,77 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J=8,47, 3,53 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=11,00, 9,17 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,80 - 5,05 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 1,48 - 1,67 (m, 1 H), 1,28 (dq, J=13,13, 6,67 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 392,2.

5

Ejemplo 27A y B: (1*S*,2*R*)-N-(3-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida o (1*R*,2*S*)-N-(3-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida (Compuestos 268 y 271)



10

El compuesto **339** (130 mg) se separó mediante SFC (columna: CHIRALCEL® OD-H (250 mm*25 mm, 10 µm); fase móvil: [CO₂ - MeOH (NH₃H₂O al 0,1 %]; % de B: 50 %) para proporcionar el compuesto **271** (pico 1, RT = 4,58 min) en forma de un sólido de color amarillo y el compuesto **268** (pico 2, RT = 8,01 min) en forma de un sólido de color amarillo.

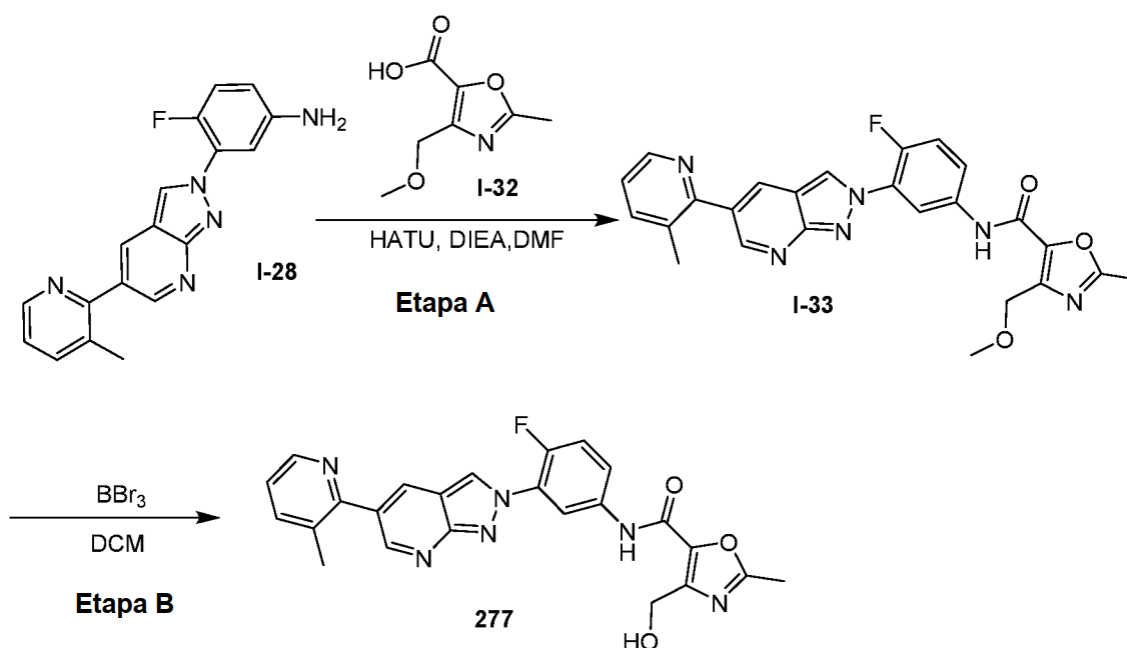
15

268 (pico 2): RT de SFC: 8,01 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,80 - 5,03 (m, 1 H), 4,41 (t, J=12,29 Hz, 4 H), 2,24-2,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,67 (m, 1 H), 1,27 (dd, J=13,27, 6,54 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 406,0.

20

271 (pico 1): RT de SFC: 4,58 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,20 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,85 - 5,08 (m, 1 H), 4,47 (t, J=12,23 Hz, 4 H), 2,27 - 2,39 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 1 H), 1,33 (dq, J=13,11, 6,43 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 406,0.

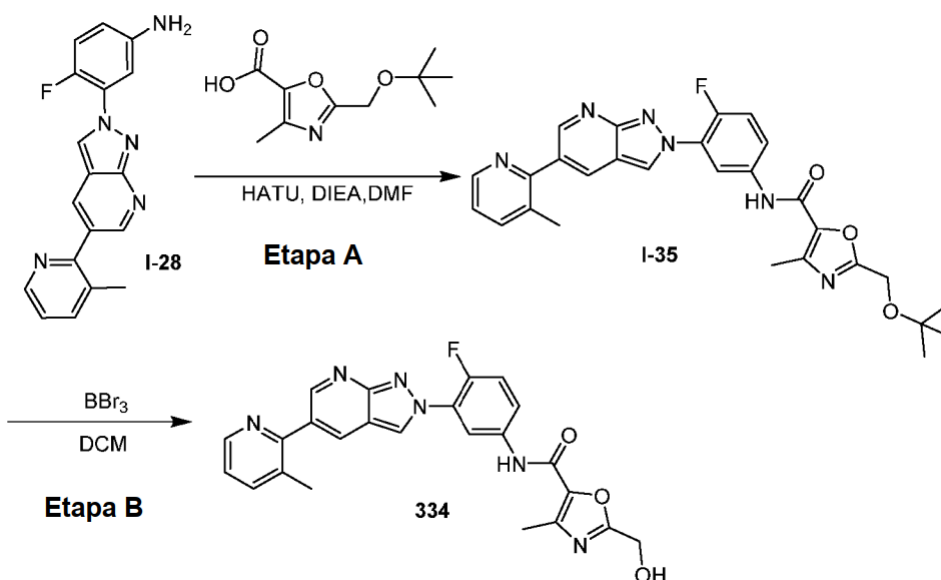
Ejemplo 28: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-4-(hidroximetil)-2-metiloxazol -5-carboxamida (Compuesto 277)



Etapa A: El intermedio **I-33** se preparó de manera similar al **Ejemplo 12** usando **I-28** y **I-32** como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 9,04 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H), 8,95 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 8,60 - 8,66 (m, 2 H), 8,55 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 2 H), 7,62 (dd, *J*=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H). M+H = 473,0.

Etapa B: A una solución de **I-33** (15 mg, 28,9 μmol, 1 eq, FA) en DCM (1 ml) se le añadió gota a gota BBr₃ (14,5 mg, 57,9 μmol, 5,6 ul, 2 eq) en DCM (0,5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h en una atmósfera de N₂. Se añadió NaHCO₃ saturado (3 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 30 %-60 %, 12 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **277** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,00 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 8,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 2 H), 8,51 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 7,81 (a d, *J*=7,34 Hz, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 7,37 (dd, *J*=7,46, 4,77 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,50 min.; M+H = 459,0.

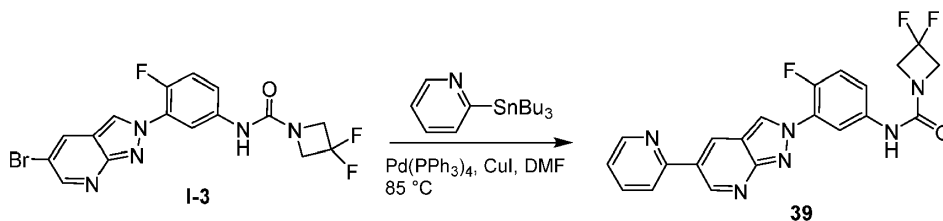
Ejemplo 29: N-(4-fluoro-3-(5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)-4-metiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 334)



Etapla A: El intermedio **I-35** se preparó de manera similar al **Ejemplo 12** usando **I-28** y ácido 2-(terc-butoximetil)-4-metiloxazol-5-carboxílico como materiales de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,55 - 10,67 (m, 1 H) 9,00 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 8,91 - 8,97 (m, 1 H) 8,54 - 8,65 (m, 2 H) 8,47 - 8,53 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,80 (dd, J=7,70, 0,86 Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,37 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H) 4,54 (s, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 1,24 (s, 9 H).

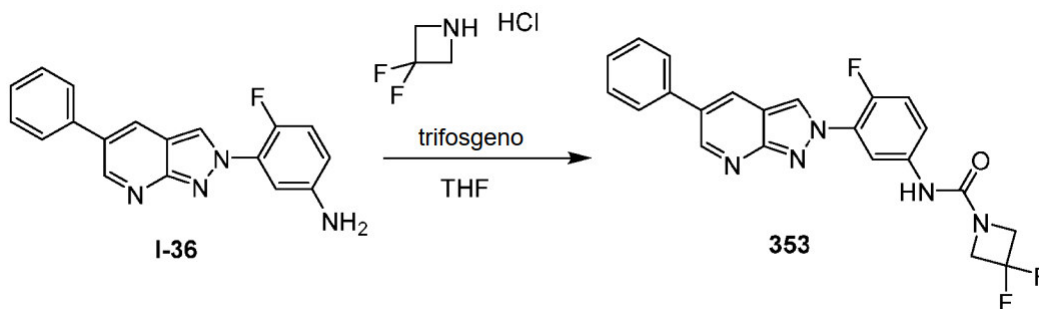
Etapla B: A una solución de **I-35** (70 mg, 136,04 μmol, 1 eq) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,75 mmol, 49,6 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El pH se ajustó a 7 con TEA. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-acetonitrilo]; % de B: 20 %-50 %, 12 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **334** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm, 10,63 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=7,09, 2,45 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=3,67 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 7,81 (d, J=7,34 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=11,00, 9,05 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H), 5,83 (t, J=5,99 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=6,11 Hz, 2 H), 2,45 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,57 min.; M+H = 459,0.

Ejemplo 30: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 39)



A una solución de **I-3** (3,00 g, 7,04 mmol, 1 eq) y tributil(2-piridil)estannano (3,4 g, 9,1 mmol, 1,3 eq) en DMF (40 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (813 mg, 703,9 μmol, 0,1 eq) y CuI (134 mg, 703,9 μmol, 0,1 eq) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con éter de petróleo/ Acetato de etilo = 2:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto **39** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,00 - 8,93 (m, 2H), 8,79 - 8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 4,44 (td, J = 12,3, 3,0 Hz, 4H). Método 2: RT = 0,99 min.; M+H = 425,0.

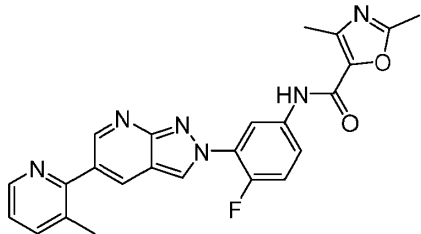
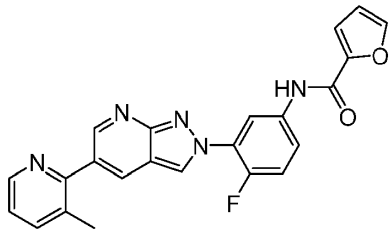
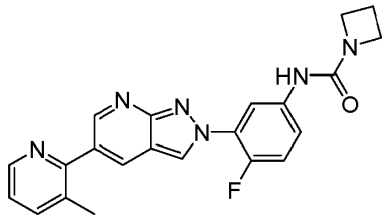
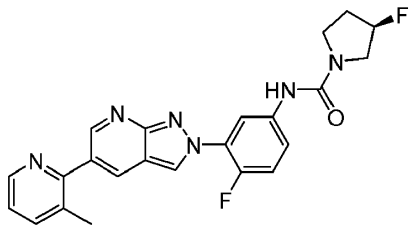
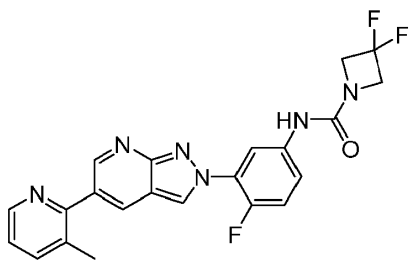
Ejemplo 31: 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(5-fenil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 353)

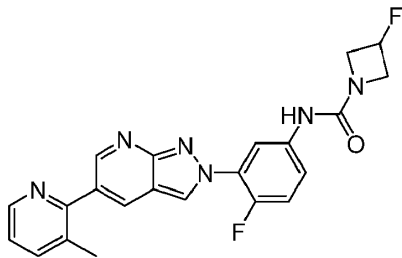
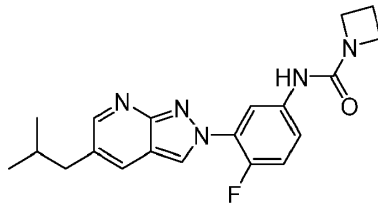
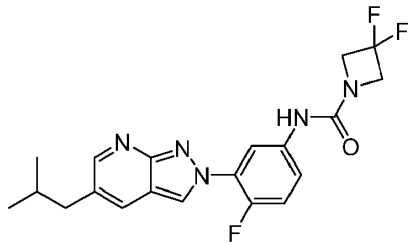
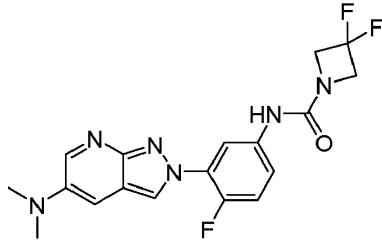
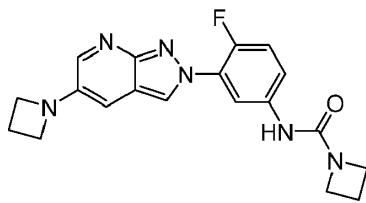


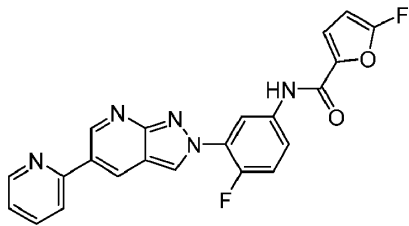
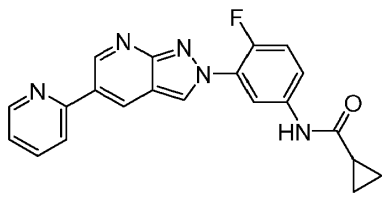
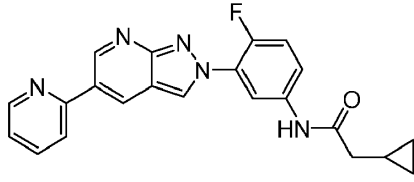
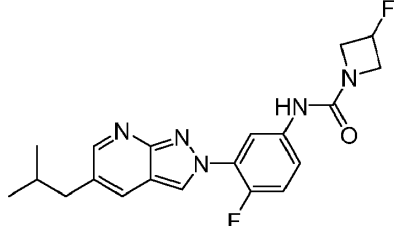
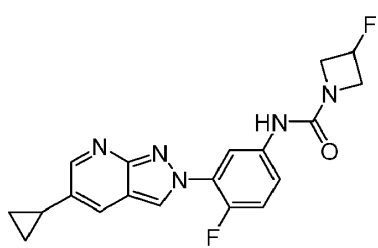
A una solución agitada de trifosgeno (23 mg, 0,079 mmol) en THF seca (1 ml) se le añadió **I-36** (40 mg, 0,131 mmol) en THF seca (2 ml) a -5 °C - 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron gota a gota a 0 °C clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (34 mg, 0,263 mmol) y DIEA (51 mg, 0,394 mmol) en THF seca (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en n-hexano para proporcionar el compuesto **353** en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,25 (s, 1H), 9,06 - 9,05 (d, J=2,8, 1H), 8,96 - 8,95 (d, J=2,0, 1H), 8,52 - 8,51 (d, J=2,4, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 7,80 - 7,78 (d, J=7,2, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 4,44 - 4,38 (t, J=16,4, 4H).

La Tabla 2 enumera los compuestos preparados de acuerdo con los Ejemplos anteriores.

Tabla 2

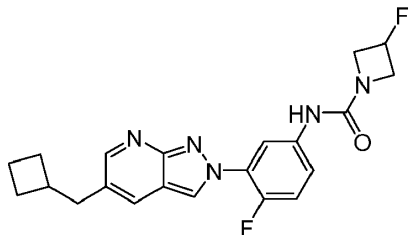
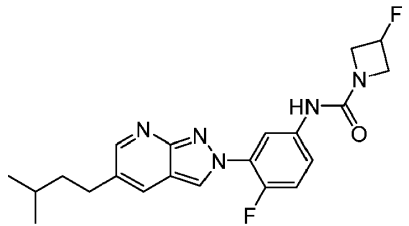
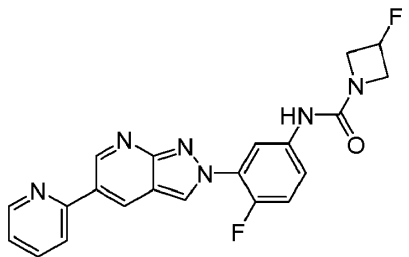
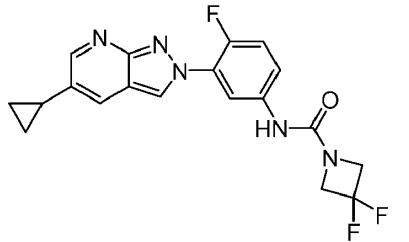
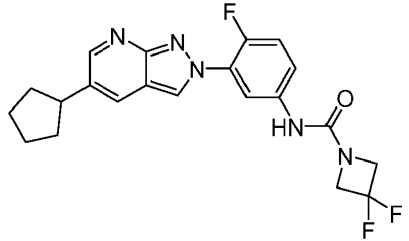
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
1		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,90 (dd, J = 13,2, 2,3 Hz, 2H), 8,59-8,43 (m, 3H), 7,97-7,81 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 6H). Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 443,1
2		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). Método 2: RT = 0,89 min.; M+H = 414,3
3		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,89-8,84 (m, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,26 (m, 2H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 403,3
4		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,87 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,85 - 3,55 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 - 2,19 (m, 2H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 435,3
5		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,88 (dd, J = 5,4, 2,3 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). Método 2: RT = 0,76 min.; M+H = 439,1
6		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 16,9, 2,3 Hz, 2H), 8,57 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J =

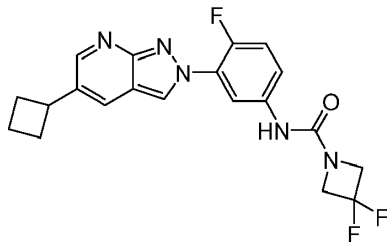
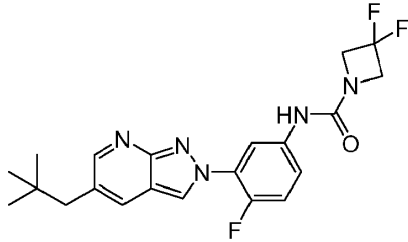
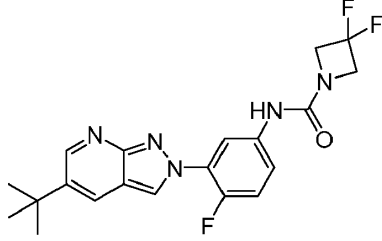
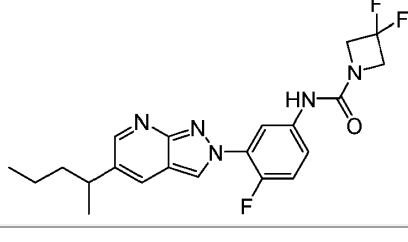
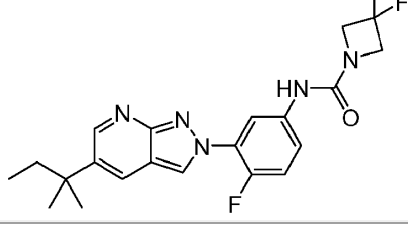
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (dt, <i>J</i> = 57,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,34 (dddd, <i>J</i> = 21,7, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,04 (dddd, <i>J</i> = 24,9, 10,4, 3,1, 1,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Método 1: RT = 2,39 min.; M+H = 421,1
7		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,66 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: RT = 3,11 min.; M+H = 368,3
8		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,33 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 0,89 (m, 6H). Método 2: RT = 1,09 min. M+H = 404,1
9		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,18 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =3,01 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> =2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> =6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 1 H), 7,45 (dd, <i>J</i> =11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> =3,01 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> =12,67 Hz, 4 H), 2,95 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 391,1
10		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,05 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 11,04, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 4,10 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 3,99 (t, <i>J</i> = 7,22 Hz, 4 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 367,1
11		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,49 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,96 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H),

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		6,14 (dd, <i>J</i> = 7,0, 3,7 Hz, 1H). Método 2: RT = 0,91 min.; M+H = 418,1
12		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 0,85 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 4H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 374,1
13		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,26 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,91 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 2,04 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 1H), 0,37 - 0,22 (m, 2H), 0,01 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 2H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 388,1
14		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). Método 1: RT = 3,15 min.; M+H = 386,1
15		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,61 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,88 - 0,77 (m, 2H). Método 1: RT = 2,79 min.; M+H = 370,1
16		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,43 (m,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		¹ H, 8,13-8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). Método 1: RT = 3,21 min.; M+H = 408,1
17		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 2H). Método 1: RT = 3,03 min.; M+H = 392,1
18		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H). Método 1: RT = 3,03 min.; M+H = 398,1
19		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,75 - 8,47 (m, 2H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,01 (m, 1H), 5,47 - 5,26 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 2,10 - 1,31 (m, 10H), 0,96 - 0,83 (m, 1H). Método 1: RT = 2,99 min.; M+H = 412,1
20		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,44 - 5,29 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,57 (m, 1H). Método 1: RT = 2,92 min.; M+H = 384,1
21		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 5,44-5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 1: RT = 2,62 min.; M+H = 400,2

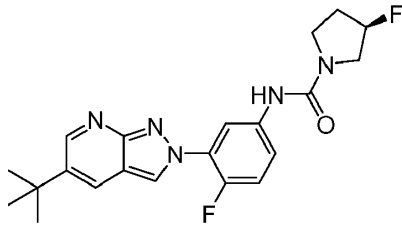
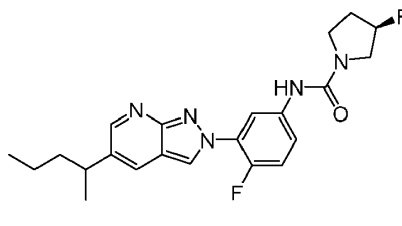
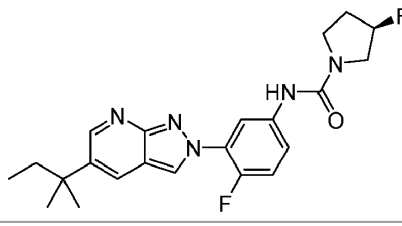
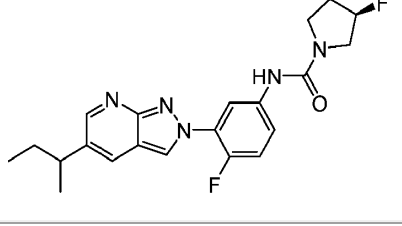
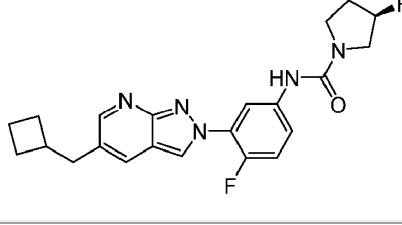
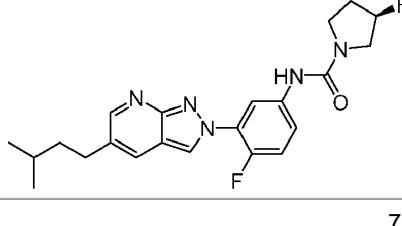
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
22		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69-8,54 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 5,43-5,28 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). Método 1: RT = 2,72 min.; M+H = 386,1
23		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,76-8,57 (m, 2H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 5,44-5,30 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 3H), 1,46 - 1,33 (m, 3H), 0,98-0,67 (m, 4H). Método 1: RT = 3,13 min.; M+H = 400,1
24		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,55 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,33 - 5,18 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,66 (t, J = 7,4 Hz, 3H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 400,1
25		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 - 8,63 (m, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 1,90 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,30 (m, 3H), 1,03 - 0,81 (m, 3H), 0,77 (m, 1H). Método 1: RT = 2,78 min.; M+H = 386,1
26		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 0,91 (m,

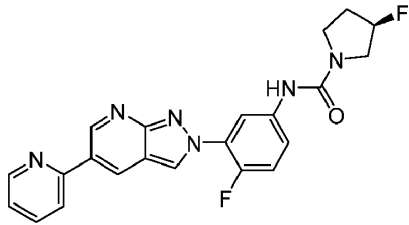
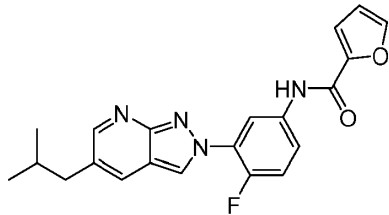
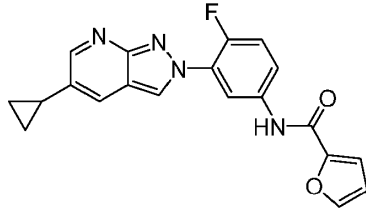
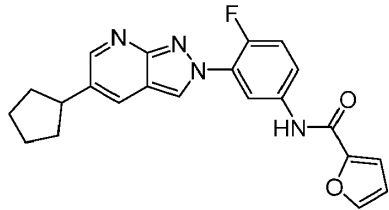
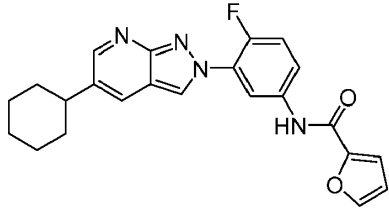
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		¹ H). Método 1: RT = 3,10 min.; M+H = 398,1
27		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,44-5,30 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,04 - 0,85 (m, 6H), 0,76 (m, 1H). Método 1: RT = 3,18 min.; M+H = 400,1
28		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 2H). Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 407,1
29		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,53 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 4,32 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,71 (m, 2H). Método 2: RT = 1,10 min.; M+H = 388,1
30		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,25-8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 4,44 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 1,97 - 1,49 (m, 6H), 0,90 (m, 2H). Método 2: RT = 1,09 min.; M+H = 416,1
31		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,32 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,27-1,98 (m, 4H), 1,91 - 1,83 (m, 1H). Método 1: RT = 3,16 min.; M+H = 402,1

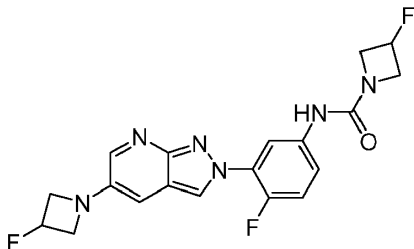
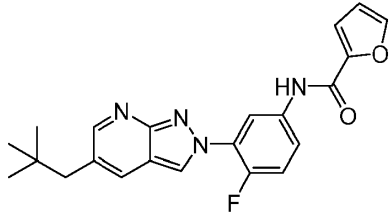
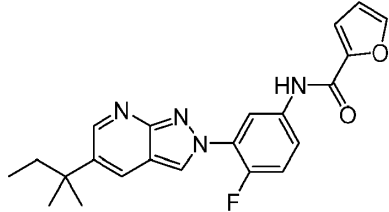
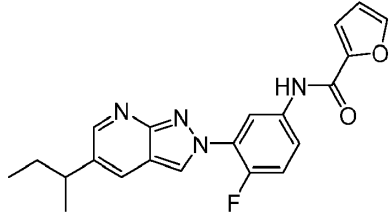
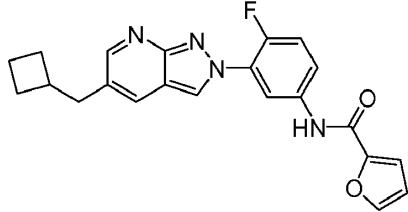
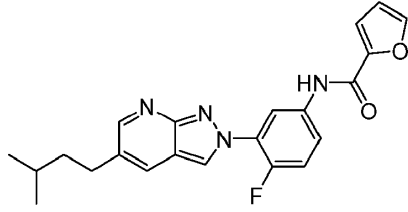
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		
32		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 4,43 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 4H), 2,69 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: RT = 1,27 min.; M+H = 418,1
33		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,64 (m, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,52 (m, 9H). Método 2: RT = 1,04 min.; M+H = 404,1
34		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,53 - 1,33 (m, 5H), 1,00 - 0,72 (m, 6H). Método 2: RT = 1,14 min.; M+H = 418,1
35		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,81 - 0,66 (m, 3H). Método 2: RT = 1,10 min.; M+H = 418,1
36		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,43 (m, 4H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 4H), 0,92 (m, 3H). Método 2: RT = 1,14 min.; M+H = 404,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
37		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,59 - 8,54 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 4,32 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 4H). Método 1: RT = 3,26 min.; M+H = 416,1
38		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 4,43 (t, J = 12,3 Hz, 4H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 3H), 1,04 - 0,86 (m, 6H). Método 2: RT = 1,30 min.; M+H = 418,1
39		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,00 - 8,93 (m, 2H), 8,79 - 8,75 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 4,44 (td, J = 12,3, 3,0 Hz, 4H). Método 2: RT = 0,99 min.; M+H = 425,0
40		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59-7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,66 (m, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 2 H), 3,89 - 4,09 (m, 6 H), 2,12 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,66 min. M+H = 385,3
41		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,68 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H). M+H = 400,3

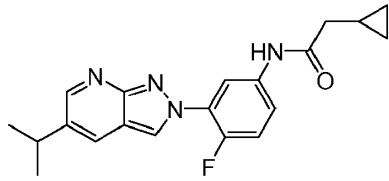
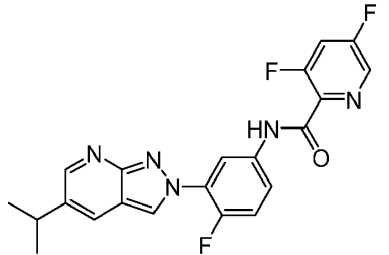
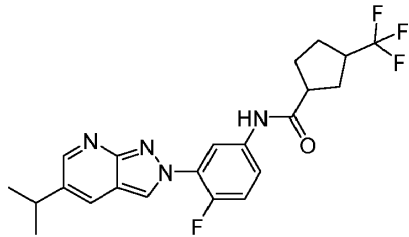
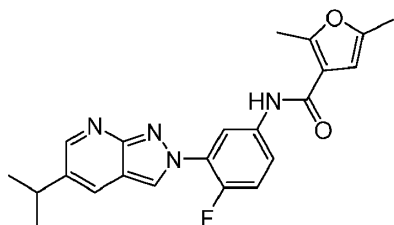
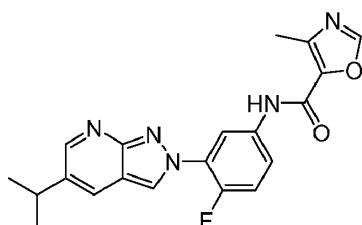
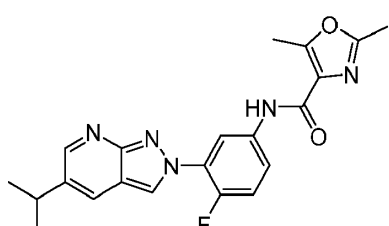
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
42		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,63 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,85 - 0,79 (m, 2H). Método 2: RT = 1,03 min.; M+H = 384,3
43		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 - 8,54 (m, 2H), 8,27 - 8,07 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,40 - 5,23 (m, 1H), 3,87 - 3,51 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,46 - 1,96 (m, 5H), 1,98 - 1,56 (m, 5H). Método 2: RT = 1,04 min.; M+H = 412,3
44		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 1H), 8,26 - 8,08 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,84 - 3,54 (m, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,39 - 1,92 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,66 - 1,19 (m, 5H). Método 2: RT = 1,26 min.; M+H = 426,4
45		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,82 - 3,53 (m, 4H), 2,63 - 2,07 (m, 6H), 1,90 - 1,89 (m, 3H). Método 1: RT = 2,93 min.; M+H = 398,3
46		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,39 - 5,26 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,33 - 2,09 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: RT = 1,21 min.; M+H = 414,4

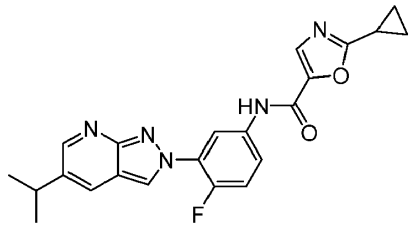
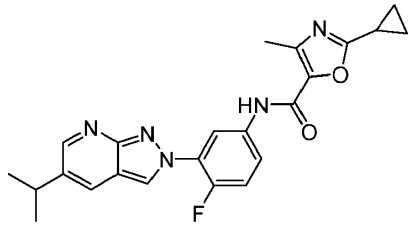
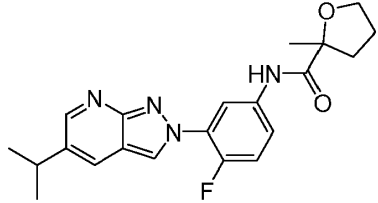
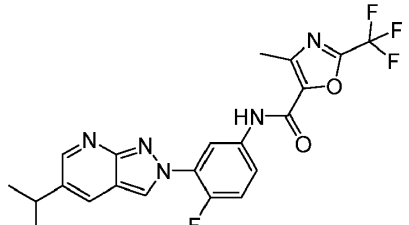
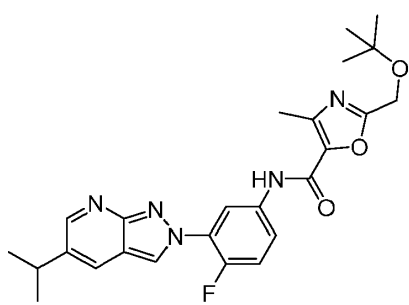
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
47		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,35 - 2,11 (m, 2H), 1,71 - 1,22 (m, 9H). Método 2: RT = 0,98 min.; M+H = 400,3
48		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 - 8,65 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 5,39 - 5,26 (m, 1H), 3,83-3,53 (m, 4H), 3,16 - 3,01 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,05 (m, 4H), 1,54 - 1,15 (m, 4H), 1,03 - 0,88 (m, 2H), 0,84 - 0,74 (m, 1H). Método 2: RT = 1,08 min.; M+H = 414,4
49		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,35-2,19 (m, 2H), 1,87- 1,79 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,85 - 0,68 (m, 3H). Método 2: RT = 1,04 min.; M+H = 414,3
50		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,69 -7,59(m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,82-3,55 (m, 4H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,52 - 1,21 (m, 3H), 1,11 - 0,82 (m, 3H). Método 2: RT = 1,18 min.; M+H =400,3
51		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,66 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 - 5,25 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 3H). Método 1: RT = 3,16 min.; M+H =412,3
52		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,38 - 2,05 (m, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,04 - 0,88 (m, 6H). Método 2: RT = 1,25 min.; M+H =414,4

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
53		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,38 - 2,09 (m, 2H). Método 2: RT = 0,93 min.; M+H = 421,3
54		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 2,68 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,99 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,20 min.; M+H = 379,3
55		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,86 - 0,79 (m, 2H). Método 2: RT = 1,11 min.; M+H = 363,3
56		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 3H), 1,85 - 1,66 (m, 5H). Método 2: RT = 1,27 min.; M+H = 391,3
57		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,40 - 1,28 (m, 3H). M+H = 405,3
58		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28-5,63 (m, 2 H), 4,20 - 4,37 (m, 4 H), 3,93 - 4,09 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,61 min. M+H = 403,2

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		
59		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 2: RT = 1,29 min.; M+H = 393,3
60		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,66 (m, 1H), 8,64-8,54 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,03 - 1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,75 (m, 3H). Método 2: RT = 1,11 min.; M+H = 393,3
61		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,61 (m, 1H), 8,48 - 8,38 (m, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 1,89 - 1,66 (m, 2H), 1,54 - 1,27 (m, 3H), 1,06 - 0,82 (m, 3H). Método 1: RT = 3,09 min.; M+H = 379,3
62		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74-8,66 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,67 (m, 3H), 1,51 - 1,35 (m, 1H), 1,00 (m, 1H). Método 1: RT = 3,26 min.; M+H = 391,3
63		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 1,82 - 1,56 (m, 3H), 1,05 - 0,82 (m, 6H). Método 2: RT = 1,32 min.; M+H = 393,3

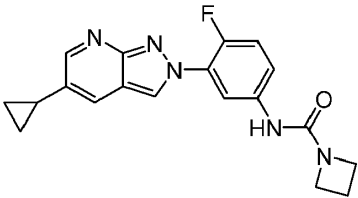
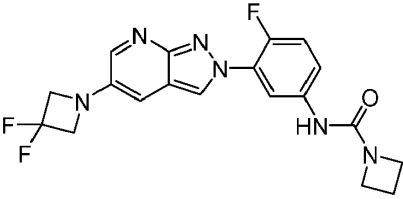
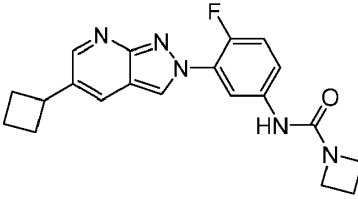
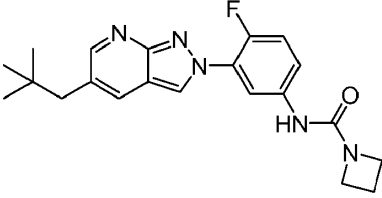
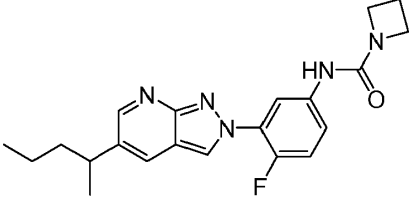
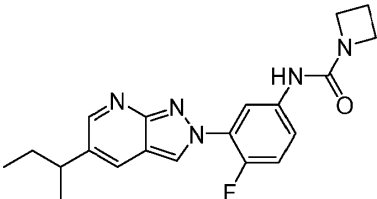
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
64		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,42-9,35 (m, 1H), 8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,89 - 8,85 (m, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,06 - 7,89 (m, 3H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H). Método 2: RT = 1,01 min.; M+H = 400,3
65		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,21 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,11 min.; M+H = 391,3
66		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 1H), 2,35 - 1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 7H), 1,06 (m, 3H). Método 1: RT = 3,36 min.; M+H = 381,4
67		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,59 - 8,53 (m, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,22 min.; M+H = 394,3
68		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,29 min.; M+H = 448,3
69		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,45 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,13 (2s, 6H), 0,96 - 0,83 (m, 1H), 0,42 - 0,29 (m, 2H), 0,08 - 0,05

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		(m, 2H). Método 1: RT = 3,06 min.; M+H = 353,3
70		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,12 min.; M+H = 412,3
71		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 3,07 - 2,74 (m, 2H), 2,27 - 1,73 (m, 6H), 1,56 - 1,17 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,35 min.; M+H = 435,3
72		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,31 min.; M+H = 393,3
73		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,00 min.; M+H = 380,3
74		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,49 - 1,19 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,23 min.; M+H = 394,3

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
75		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,75 - 8,69 (m, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H), 1,27 - 1,14 (m, 4H). Método 1: RT = 3,15 min.; M+H = 406,3
76		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,74 - 8,68 (m, 1H), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,29 - 1,12 (m, 4H). Método 1: RT = 3,24 min.; M+H = 420,3
77		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 - 8,67 (m, 1H), 8,67 - 8,63 (m, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 2,09 - 1,77 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,10 min.; M+H = 383,3
78		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,39 min.; M+H = 448,3
79		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,49 - 1,34 (2s, 6H), 1,34 - 1,20 (s, 9H). Método 1: RT = 3,36 min.; M+H = 466,4
80		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H),

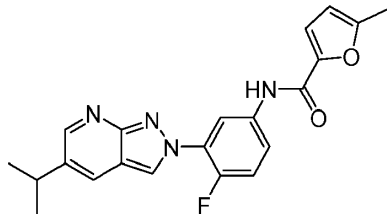
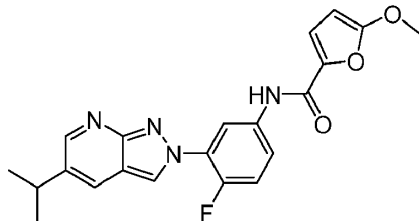
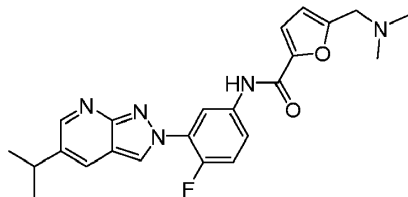
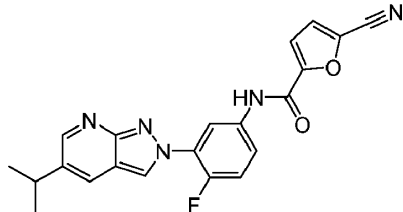
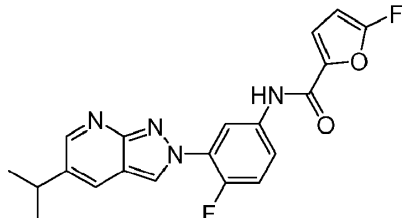
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		1,75 - 1,49 (m, 4H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,17 min.; M+H = 383,3
81		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 - 8,68 (m, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,18 min.; M+H = 394,3
82		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,76 - 8,69 (m, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,57 - 1,21 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,18 min.; M+H = 376,3
83		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,46 - 8,40 (m, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,01 min.; M+H = 380,3
84		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,06 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 2H), 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,15 min.; M+H = 401,3
85		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 380,3

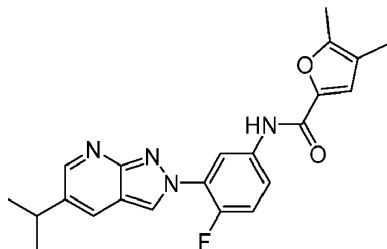
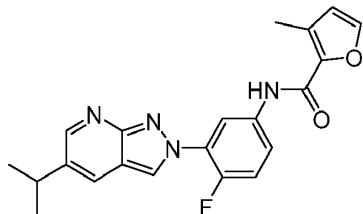
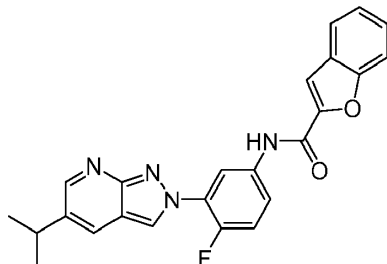
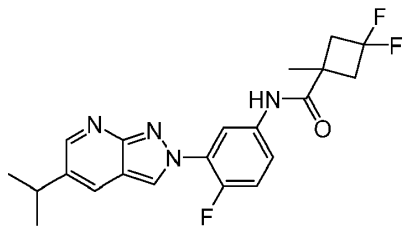
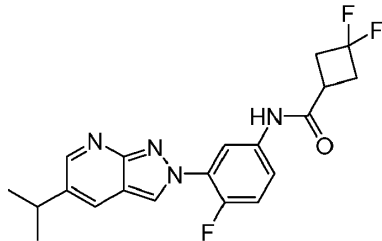
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
86		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 1,45 - 1,20 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,22 min.; M+H = 428,3
87		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,36 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,05 min.; M+H = 377,3
88		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (2s, 6H). Método 1: RT = 2,93 min.; M+H = 369,3
89		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: RT = 3,35 min.; M+H = 427,3
90		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H), 1,01 - 0,84 (m, 4H). Método 1: RT = 3,07 min.; M+H = 339,3

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
91		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,64 - 8,57 (m, 2H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 2H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 352,3
92		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 12,23 Hz, 4 H), 3,98 (t, J = 7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, J = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,81 min. M+H = 403,2,
93		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,76-8,65 (m, 1H), 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 1H), 4,17-3,96 (m, 4H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 2,62 - 2,09 (m, 7H), 2,04 - 1,93 (m, 1H). Método 1: RT = 2,94 min.; M+H = 366,3
94		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 - 8,66 (m, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). Método 1: RT = 3,19 min.; M+H = 382,4
95		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69-8,64 (m, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 4H), 1,01 - 0,87 (m, 3H). Método 1: RT = 3,22 min.; M+H = 382,4
96		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,00 (m, 3H). Método 1: RT = 3,13 min.; M+H = 368,3
97		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 - 8,62 (m, 1H), 8,63 - 8,52 (m,

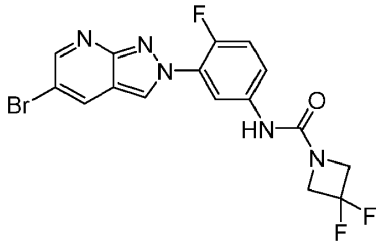
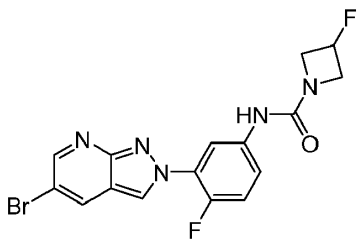
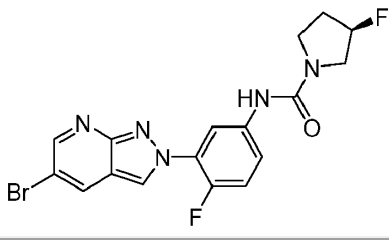
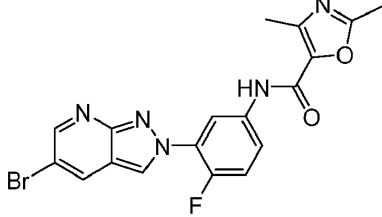
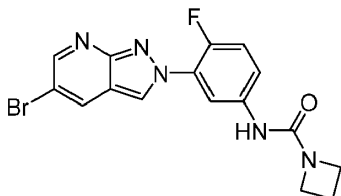
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		¹ H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 4H). Método 1: RT = 3,11 min.; M+H = 380,3
98		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,65 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 4H), 2,92 - 2,69 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,84 - 1,53 (m, 3H), 1,06 - 0,89 (m, 6H). Método 1: RT = 3,18 min.; M+H = 382,4
99		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,37 (m, 1H), 8,87 (m, 2H), 8,70 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 4H), 2,33 (m, 2H). Método 1: RT = 2,66 min.; M+H = 389,3
100		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, J=2,63 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,68 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,59 Hz, 4 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 2,10 - 2,27 (m, 2 H), 1,30 (d, J=6,90 Hz, 6 H). Método 2: RT = 0,94 min.; M+H = 354,1
101		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,07 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 406,3
102		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,83 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,00 (m, 9H). Método 1: RT = 3,28 min.; M+H = 422,3
103		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 - 8,68 (m, 2H), 8,13 (m, 1H),

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,55 (m, 9H). Método 1: RT = 2,90 min.; M+H = 408,3
104		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,86 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0,84 - 0,74 (m, 3H). Método 1: RT = 2,96 min.; M+H = 422,4
105		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 - 8,70 (m, 1H), 8,67 - 8,58 (m, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,04 - 0,89 (m, 3H), 0,80 (m, 1H). Método 1: RT = 3,13 min.; M+H = 408,3
106		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 4H). Método 1: RT = 3,24 min.; M+H = 420,3
107		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,85 (m, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 3H), 1,03 - 0,92 (m, 6H). Método 1: RT = 3,30 min.; M+H = 422,4
108		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,38 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,79 - 8,71 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,47 (m, 3H). Método 1: RT = 2,78 min.; M+H = 429,3

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
109		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0, 9,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,31 - 6,24 (m, 1H), 3,14 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,49 - 1,29 (m, 6H). Método 2: RT = 1,07 min.; M+H = 379,3
110		400 MHz, Metanol-d ₄ δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 3H), 3,18 - 3,10 m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,05 min.; M+H = 395,3
111		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,37 (2s, 6H), 1,47 - 1,31 (2s, 6H). Método 2: RT = 0,74 min.; M+H = 422,3
112		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,73 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,08 min.; M+H = 390,3
113		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 1,39 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,07 min.; M+H = 383,3
114		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,62 - 1,15 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,13 min.; M+H = 393,3

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		
115		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,44 - 1,26 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,11 min.; M+H = 379,3
116		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,72 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,38 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,17 min.; M+H = 415,3
117		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,38 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,12 min.; M+H = 403,3
118		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 4H), 1,57 - 1,19 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,08 min.; M+H = 389,3
119		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 4,25 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,07 min.; M+H = 459,3

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
120		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,69 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 6H), 1,48 - 1,17 (2s, 6H). Método 2: RT = 1,04 min.; M+H = 423,3
121		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,37 - 5,12 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,73 - 2,41 (m, 4H), 1,60 - 1,16 (2s, 6H). Método 1: RT = 3,06 min.; M+H = 371,3
122		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,86 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 8,51 (dd, J=6,72, 2,45 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,85 - 7,89 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,46 (dd, J= 11,07, 9,11 Hz, 1 H), 7,31 (d, J= 3,55 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J=3,48, 1,77 Hz, 1 H), 3,90 - 3,93(m, 4 H), 3,25 - 3,28 (m, 4 H).Método 1: RT = 2,65 min.; M+H = 408,1
123		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,91 - 8,94 (m, 2 H), 8,73 (s a, 1 H), 8,54 (dd, J=6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,87 - 7,91 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,47 (dd, J= 10,85, 9,10 Hz, 1 H), 7,32 (d, J= 3,14 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J=3,51, 1,76 Hz, 1 H), 5,01 - 5,09 (m, 1 H), 1,35 (d, J= 6,15 Hz, 6 H). Método 1: RT = 3,03 min.; M+H = 424,1
124		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 (s a, 1 H), 8,80 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,13 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,29 Hz, 1 H), 4,41 (t, J=12,74 Hz, 4 H), 3,08 (quin, J=6,81 Hz, 1 H), 1,30 (d, J=6,90 Hz, 6 H). Método 1: RT = 3,07 min.; M+H = 390,1

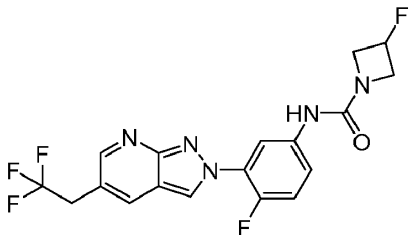
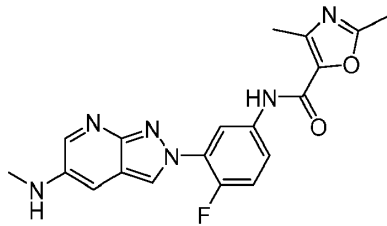
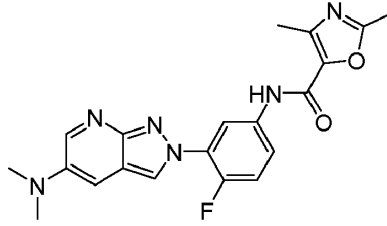
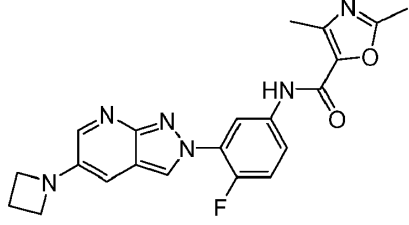
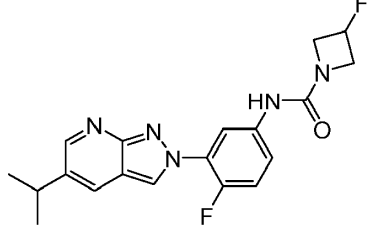
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
125		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 9,25 (s, 1 H), 8,91 (s a, 1 H), 8,76 (s a, 1 H), 8,63 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,51 (a t, J= 10,16 Hz, 1 H), 4,41 (a t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,98 min.
126		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,82 min.
127		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 8,90 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,48 (m, 1 H), 3,40 - 3,78 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,89 min.
128		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 10,53 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 2,52 - 2,53 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Método 1: RT = 3,03 min
129		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 8,89 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), 8,62 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=6,90, 2,38 Hz, 1 H), 7,72 (a d, J=9,03 Hz, 1 H), 7,46 (a t, J=10,16 Hz, 1 H), 3,98 (a t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,82 min.
130		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 10,58 (s a, 1 H), 8,94 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=11,04, 9,29 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,26 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J=3,26,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		1,51 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,98 min.
131		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,47 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,07 (dd, <i>J</i> =6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,53 Hz, 4 H), 2,05 - 2,12 (m, 4 H). Método 1: RT = 3,01 min.; M+H = 399,1
132		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,47 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,07 (dd, <i>J</i> =6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,46 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,53 Hz, 4 H), 2,05 - 2,12 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,65 min.; M+H =415,2
133		¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,96 (s a, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,32 (dd, <i>J</i> =6,27, 2,01 Hz, 1 H), 8,21 (a d, <i>J</i> =4,27 Hz, 1 H), 7,54 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,22 - 5,49 (m, 1 H), 3,52 - 3,89 (m, 4 H), 3,21 (d, <i>J</i> =1,25 Hz, 6 H), 2,03 - 2,46 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,75 min.; M+H = 387,1
134		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,69 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> =6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 10,98, 9,10 Hz, 1 H), 5,27 - 5,40 (m, 1 H), 3,43 - 3,84 (m, 8H), 1,99 - 2,37 (m, 6 H). Método 1: RT = 2,98 min.; M+H = 413,1
135		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,97 - 9,03 (m, 2 H), 8,26 - 8,31 (m, 2 H), 7,58 - 7,62 (m, 1 H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,40 (m, 1 H), 3,90 - 3,93 (m, 4H), 3,55 - 3,84 (m, 4H), 3,31 - 3,33 (m, 4H), 1,97 - 2,36 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,58 min.; M+H = 429,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
136		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,62 (dd, <i>J</i> = 9,10, 2,32 Hz, 2 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,39 (m, 1 H), 4,98 - 5,04 (m, 1H), 3,53 - 3,82 (m, 4H), 2,07 - 2,35 (m, 2 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 2,67 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,92 min.; M+H = 445,1
137		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,68 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,38 Hz, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 6,84, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 10,98, 9,10 Hz, 1 H), 4,11 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 3,90 - 3,92 (m, 4 H), 3,19 - 3,21 (m, 4 H), 2,29 - 2,36 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,58 min.; M+H = 397,2
138		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,61 - 8,63 (m, 2 H), 8,45 (s a, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,64 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 4,98 - 5,04 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H), 2,32 (t, <i>J</i> = 7,62 Hz, 2 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,87 min.; M+H = 413,1
139		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,49 (s, 1 H), 8,43 - 8,63 (m, 2 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,82 - 7,94 (m, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 6,67 - 6,84 (m, 2 H), 6,09 (c, <i>J</i> = 4,77 Hz, 1 H), 2,73 (d, <i>J</i> = 5,02 Hz, 3 H). Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 352,0
140		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,71 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,00 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,51 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 3,39, 1,63 Hz, 1 H), 2,96 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 366,1
141		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i>

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		= 2,51 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 0,88 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,04, 9,03 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,26 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 3,45, 1,69 Hz, 1 H), 3,39 - 3,42 (m, 4 H), 2,07 - 2,10 (m, 4 H). Método 1: RT = 3,18 min.; M+H = 392,2
142		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,68 (d, J =2,45 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,17 (dd, J =6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,54 (d, J =2,45 Hz, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,35 (dd, J =11,00, 9,05 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,56 min.; M+H = 315,1
143		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,00 (d, J =2,01 Hz, 1 H), 8,91 (d, J =2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J =2,76 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J =6,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,40 (dd, J =10,92, 9,16 Hz, 1 H), 3,24 (s, 6 H), 3,07 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,60 min.; M+H = 343,1
144		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 6,97, 2,69 Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 12,65 Hz, 4 H), 3,91 (d, J = 7,15 Hz, 4 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 403,1
145		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,20 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 12,65 Hz, 4 H), 3,79 - 3,82 (m, 4 H), 3,14 - 3,16 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,65 min.; M+H = 433,1
146		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,89 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,75 Hz, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,47 (dd, J = 11,25, 9,05 Hz, 1 H), 4,92 - 4,96 (m, 1H), 4,40 (t, J = 12,72 Hz, 4 H), 1,28 (d, J = 6,36 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 449,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
147		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,49 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 2 H), 3,91 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 4 H), 2,33 - 2,41 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,75 min.; M+H = 385,2
148		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,81 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,29 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 4 H), 3,44 - 3,54 (m, 2 H), 2,91 - 3,02 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,65 min.; M+H = 414,2
149		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,46 (m, 1 H), 3,91 (t, <i>J</i> = 7,22 Hz, 4 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 2,32 - 2,40 (m, 2 H), 1,99 - 2,22 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 399,2
150		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 9,15 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,85 (d, <i>J</i> = 1,88 Hz, 1 H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 6,78, 9,16 Hz, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,04, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,41 (m, 1 H), 4,11 - 4,14 (m, 2 H), 3,57 - 3,85 (m, 6 H), 3,14 - 3,20 (m, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 1,91 - 1,97 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,60 min.; M+H = 428,2
151		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 10,52 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 1,69, 0,82 Hz, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 3,51, 0,75 Hz, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 3,51, 1,76 Hz, 1 H), 3,91 (t, <i>J</i> = 7,22 Hz, 4 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,90 min.; M+H = 378,2
152		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,98 (s, 1 H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 8,33 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,63 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H),

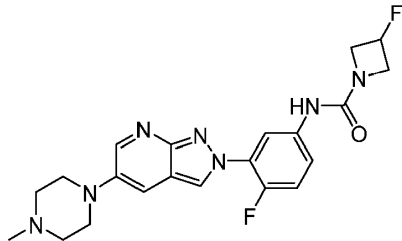
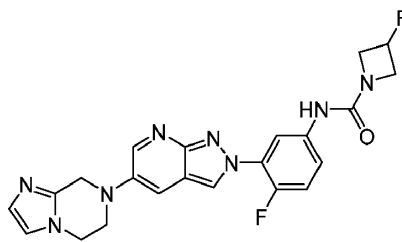
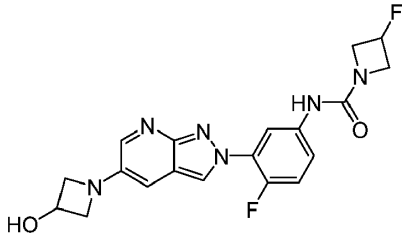
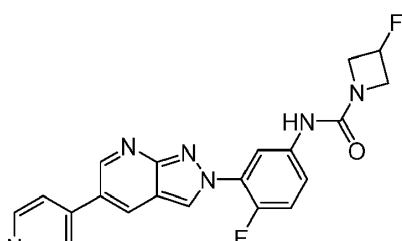
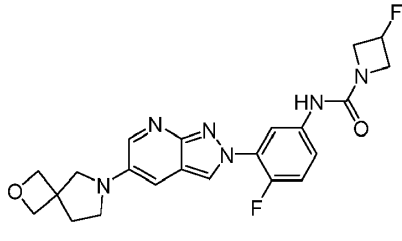
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,48 (dd, J=11,29, 9,29 Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 (c, J=11,71 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 412,2
153		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,99 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=10,88, 9,17 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 381,1
154		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 2,46 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 395,1
155		¹ NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1 H), 8,57 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,54 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 3,93 (t, J=7,15 Hz, 4 H), 2,50 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 407,1
156		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (s a, 1 H), 8,79 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=6,97, 2,69 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,25, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 1,30 (d, J=6,97 Hz, 6 H). Método 2: RT = 0,95 min.; M+H = 372,2
157		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1 H), 8,65 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=2,89 Hz, 1 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,12 (s a, 1 H), 3,38 (a t, J=6,40 Hz, 4 H), 2,50 (s a, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,97 - 2,06 (m, 4 H). Método 1: RT = 3,12 min.; M+H = 421,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
158		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 8,81 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 1 H), 3,79 - 3,84 (m, 4 H), 3,15 - 3,21 (m, 4 H), 2,49 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,79 min.; M+H = 437,1
159		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1 H), 9,95 (s a, 1 H), 8,85 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J=7,03, 2,63 Hz, 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,04, 9,16 Hz, 1 H), 4,95 (dt, J=12,55, 6,27 Hz, 1 H), 2,50 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,30 (d, J=6,27 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,97 min.; M+H = 453,2
160		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,71 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,65 (dt, J=9,29, 3,39 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 6 H), 3,61 - 3,69 (m, 2 H), 3,05 (s a, 1 H), 2,34 (quin, J=7,65 Hz, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,68 min.; M+H = 396,2
161		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 9,19 (s, 1 H), 8,50 (dd, J = 6,59, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 12,67 Hz, 4 H), 3,35 (s a, 4 H), 1,93 - 2,03 (m, 4 H), Método 1: RT = 3,16 min.; M+H = 417,2
162		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 9,09 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J = 9,07, 4,11, 2,76 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 10,92, 9,03 Hz, 1 H), 5,24 - 5,43 (m, 1 H), 3,54 - 3,91 (m, 6 H), 2,07 - 2,37 (m, 2 H) Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 426,2

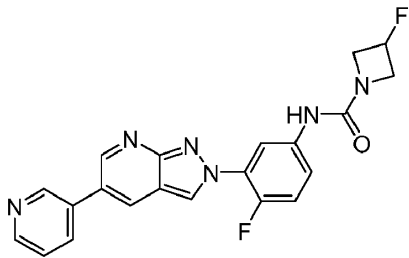
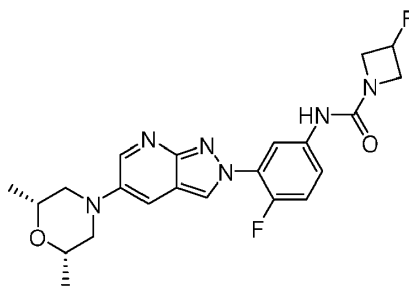
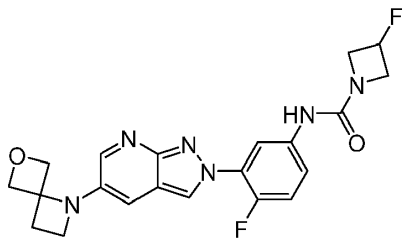
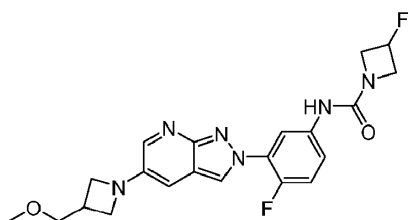
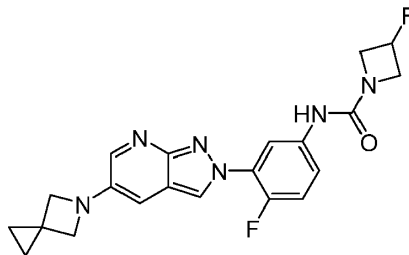
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
163		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,68 (s, 1 H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 12,61, 2,82 Hz, 2 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 3,97 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 3,36 (s a, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H), 1,95 - 2,04 (m, 4 H) Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 381,2
164		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 1 H) 8,68 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H) 8,36 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1 H) 8,15 (dd, <i>J</i> = 6,65, 2,64 Hz, 1 H) 7,67 (ddd, <i>J</i> = 9,10, 4,20, 2,76 Hz, 1 H) 7,35 - 7,36 (m, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 1 H) 4,13 (t, <i>J</i> = 7,65 Hz, 4 H) 3,74 (c, <i>J</i> = 10,88 Hz, 2 H) 2,34 (quin, <i>J</i> = 7,65 Hz, 2 H) Método 1: RT = 2,75 min.; M+H = 394,2
165		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,89 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,03 Hz, 1 H), 4,41 (t, <i>J</i> = 12,67 Hz, 4 H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 10,54, 3,76 Hz, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 1,69 - 1,86 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,81 min.; M+H = 432,2
166		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 9,24 (s, 1 H), 8,96 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,29 Hz, 1 H), 4,42 (t, <i>J</i> = 12,80 Hz, 4 H), 3,87 (c, <i>J</i> = 11,46 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,85 min.; M+H = 430,1
167		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,56 - 7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 11,49, 9,05 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1 H), 5,25 - 5,57 (m, 1 H), 4,22 - 4,40 (m, 2 H), 3,87 - 4,12 (m, 2 H), 2,96 (s, 6 H) Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 373,1
168		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄), δ 8,64 (a d, <i>J</i> = 2,26 Hz, 1 H), 8,61 (a d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 6,71, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,25 - 5,47 (m, 1 H),

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		5,01 (dt, J = 12,52, 6,23 Hz, 1 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6,27 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,88 min.; M+H = 431,1
169		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 10,57 (s, 1 H), 9,05 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,89 - 7,99 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,04, 9,03 Hz, 1 H), 4,00 (a dd, J=10,79, 3,26 Hz, 2 H), 3,48 (td, J=11,36, 2,38 Hz, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 2,50 (s a, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,77 min.; M+H = 436,2
170		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,66 - 8,68 (m, 1 H), 8,53 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,57 - 7,77 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,95 (s, 6H), 2,20 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,62 min.; M+H = 355,2
171		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,40 (dt, J = 57,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,31 (dddd, J = 21,8, 10,4, 6,0, 1,4 Hz, 2H), 4,10 (s, 4H), 4,08 - 3,96 (m, 2H). Método 1: RT = 2,55 min.; M+H = 427,2
172		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,40 (ddq, J = 57,5, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1 H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 1 H), 3,08 (ddd, J = 9,6, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 2H). Método 2: RT = 0,90 min.; M+H = 427,2
173		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,81 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 11,2,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		9,0 Hz, 1H), 3,08 (pd, J = 6,9, 0,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: RT = 3,19 min.; M+H = 395,2
174		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 2,74 (qt, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Método 1: RT = 3,25 min.; M+H = 411,2
175		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 1 H), 7,52 - 7,67 (m, 1 H), 3,88 (c, J=11,13 Hz, 2 H), 2,40 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,88 min.; M+H = 434,1
176		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄), δ 8,91 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,44 - 8,51 (m, 2 H), 7,93 (dt, J = 7,18, 4,44 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 11,11, 9,22 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 3,58, 1,69 Hz, 1 H), 3,77 (c, J = 10,75 Hz, 2 H) Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 405,1
177		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,94 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,65 (dt, J=8,60, 3,61 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 5,28 - 5,54 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,19 (m, 4 H), 3,18 (dd, J=11,67, 2,89 Hz, 2 H), 2,87 (dd, J=11,67, 5,90 Hz, 2 H), 1,26 (d, J=6,27 Hz, 6 H). Método 2: RT = 0,92 min.; M+H = 443,2
178		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,76 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,60 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,67 - 3,82 (m, 4 H), 3,25 - 3,31 (m, 4 H). Método 2: RT = 0,72 min.; M+H = 463,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
179		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,68 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J=6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,55 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J=10,92, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 4,34 - 4,47 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 2,68 - 2,76 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H). Método 2: RT = 0,51 min.; M+H = 428,2
180		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,95 (s, 1 H), 8,87 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,66 (dt, J=8,85, 3,48 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=11,29, 9,29 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,15 (t, J=5,40 Hz, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,76 (t, J=5,40 Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,53 min.; M+H = 451,2
181		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,93 (s, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 5,68 (d, J=6,78 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 2 H), 4,20 (t, J=7,15 Hz, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 3,56 - 3,65 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,70 min.; M+H = 401,1
182		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,17 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 2 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 5,30 - 5,52 (m, 1 H), 4,27 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,58 min.; M+H = 407,1
183		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄), δ 8,50 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J=6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,34 (dd, J=10,79, 9,03 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,49 (m, 1 H), 4,77 - 4,82 (m, 2 H), 4,70 - 4,74 (m, 2 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 4,09 - 4,21 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,48 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 2,42 (t, J=6,78 Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,82 min.; M+H = 441,2

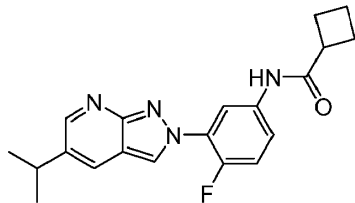
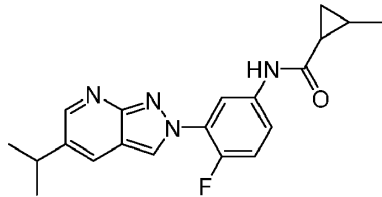
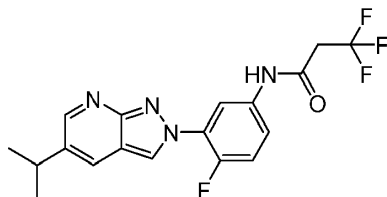
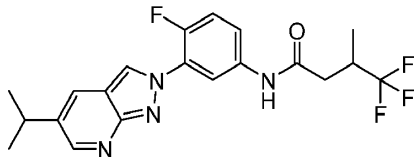
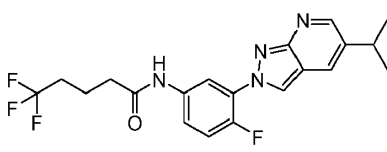
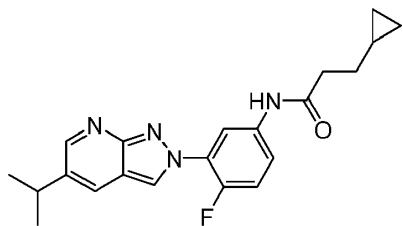
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
184		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,93 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,44 (s a, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,94 - 4,07 (m, 2 H), 3,42 (a d, J = 10,88 Hz, 2 H), 2,81 - 2,92 (m, 2 H), 1,80 - 1,99 (m, 4 H) Método 1: RT = 2,70 min.; M+H = 441,3
185		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1 H), 8,33 - 8,47 (m, 2 H), 8,17 (dd, J = 6,96, 2,57 Hz, 1 H), 7,62 (dt, J = 8,78, 3,51 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 6,02 (a t, J = 5,14 Hz, 1 H), 5,24 - 5,51 (m, 1 H), 4,21 - 4,40 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 3,57 (a t, J = 5,52 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,20 - 3,25 (m, 2 H) Método 1: RT = 2,60 min.; M+H = 403,2
186		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,21 (dd, J = 6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 10,98, 9,22 Hz, 1 H), 5,29 - 5,50 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 - 4,37 (m, 2 H), 4,21 (a t, J = 5,40 Hz, 2 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H), 3,76 (a t, J = 5,33 Hz, 2 H) Método 1: RT = 2,27 min.; M+H = 452,2
187		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,00 - 9,09 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (a d, J=4,39 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,73, 8,47 Hz, 1 H), 7,72 (dt, J=8,60, 3,48 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 425,1
188		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 - 9,05 (m, 2 H), 9,00 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=6,96, 2,70 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 441,0
189		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=1,88

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,99 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,62 - 8,66 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 8,24 (dt, J=8,22, 1,79 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,56 (dd, J=7,40, 4,77 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,23 - 5,56 (m, 1 H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,40 min.; M+H = 407,1
190		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,56 (a d, J = 10,92 Hz, 2 H), 2,24 - 2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,77 min. M+H = 443,3
191		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H) 8,60, (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,75 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, J = 6,96 Hz, 2 H), 2,58 (s a, 2 H). Método 1: RT = 2,65 min. M+H = 427,2
192		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, J = 7,64 Hz, 3 H), 3,65 (dd, J = 7,15, 5,69 Hz, 2 H), 3,56 (d, J=6,60 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,76 min. M+H = 429,3
193		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,92 min. M+H = 411,3 +
194		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd,

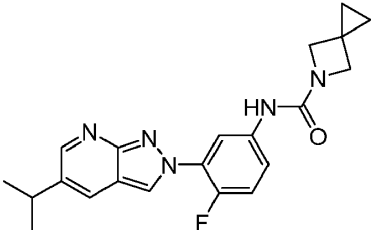
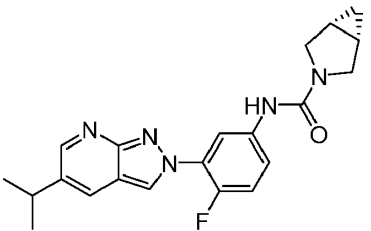
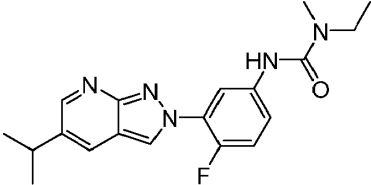
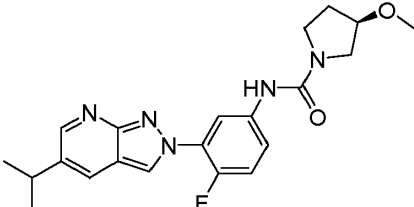
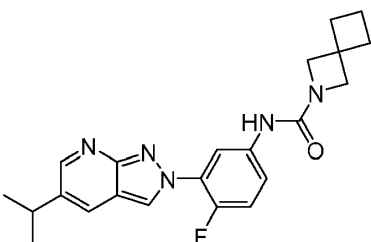
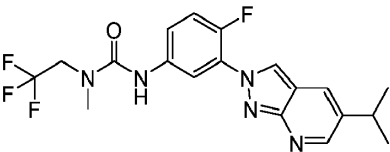
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 5,19 - 5,63 (m, 3 H), 4,19 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,57 - 3,87 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,77 min. M+H = 435,1
195		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,13 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,26 (dd, J=6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 2 H), 3,40 - 3,59 (m, 2 H), 3,08 (dt, J=13,61, 6,74 Hz, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 2 H), 1,31 (d, J=6,90 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 386,1,
196		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s a, 1 H), 8,83 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,51 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=0,88 Hz, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=3,14 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J=3,45, 1,69 Hz, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 1,31 (d, J=6,90 Hz, 6 H). Método 1: RT = 3,04 min.; M+H = 365,0
197		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,87 - 8,98 (m, 1 H), 8,60 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 5,26 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,91 - 4,10 (m, 5 H), 3,73 (a d, J = 10,42 Hz, 1 H), 3,40 (a d, J = 9,66 Hz, 2 H), 1,65 - 2,09 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 441,3
198		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,40 (dd, J=2,64, 1,88 Hz, 2 H), 8,17 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 6,76 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 6,05 (t, J=5,52 Hz, 1 H), 5,29 - 5,57 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,94 - 4,11 (m, 2 H), 2,85 (t, J=6,02 Hz, 2 H), 1,93 (dquin, J=13,35, 6,58, 6,58, 6,58, 6,58 Hz, 1 H), 0,99 (d, J=6,53 Hz, 6 H) Método 1: RT = 3,00 min.; M+H = 401,4
199		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 2 H), 8,17

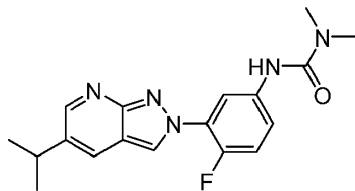
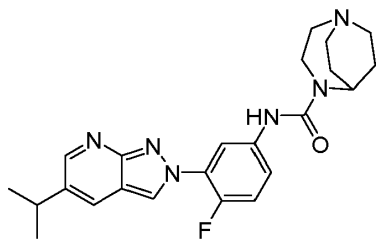
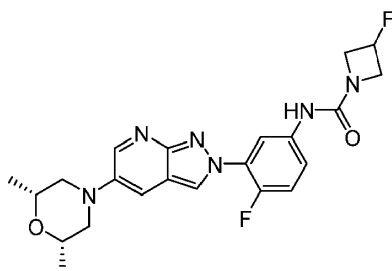
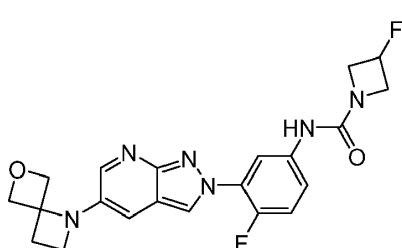
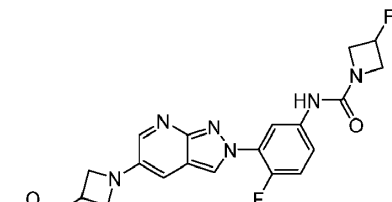
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		(dd, $J=7,03, 2,51$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J=11,42, 9,16$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H), 5,97 (t, $J=5,02$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,53 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,10 (m, 2 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 1,24 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H). Método 2: RT = 0,80 min.; M+H = 373,4
200		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 5,84 (a d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 1,19 (d, $J=6,24$ Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,78 min.; M+H = 387,2
201		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,55 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03, 2,76$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J = 11,29, 9,16$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,26 - 5,51 (m, 1 H), 4,47 (t, $J = 7,53$ Hz, 2 H), 4,18 - 4,37 (m, 4 H), 3,92 - 4,08 (m, 4 H), 2,91 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,78 min.; M+H = 427,3
202		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03, 2,64$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,36, 9,10$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,24 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,86 - 4,06 (m, 6 H), 3,83 (s, 2 H), 3,74 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H), 2,16 (t, $J = 6,96$ Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,80 min.; M+H = 441,3
203		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,15 - 8,24 (m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,36, 9,10$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,89 - 4,08 (m, 2 H), 3,72 (s, 4 H), 3,43 - 3,62 (m, 4 H), 1,73 - 1,84 (m, 4 H). Método 2: RT = 0,85 min.; M+H = 455,3
204		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1 H), 8,53 (a d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,50 (a d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,19 - 8,28 (m, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J = 11,29, 9,16$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,50

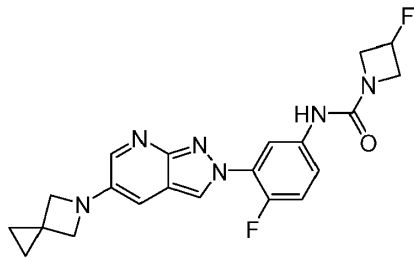
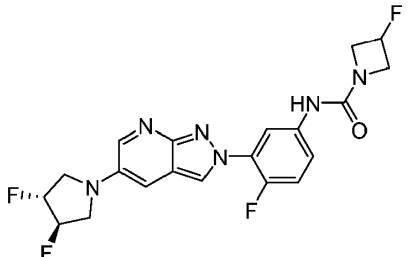
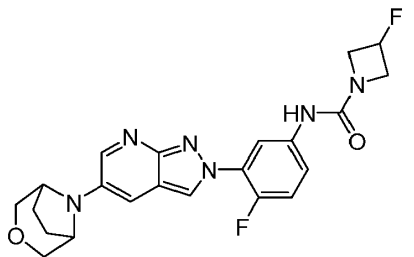
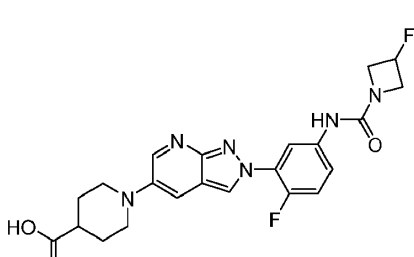
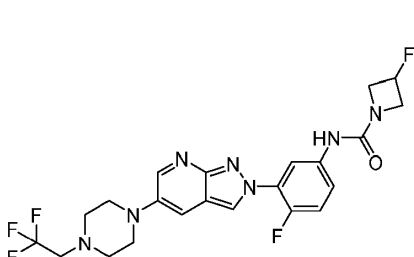
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		(m, 1 H), 4,21 - 4,45 (m, 2 H), 3,89 - 4,13 (m, 2 H), 3,77 (d, <i>J</i> = 10,04 Hz, 2 H), 3,65 (a d, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 447,3
205		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,23 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,37 (m, 3 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 8,22, 4,33 Hz, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 3 H). Método 1: RT = 2,59 min.; M+H = 415,2
206		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,49 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 9,08 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1H), 8,97 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 8,75 (ddd, <i>J</i> =0,9, 1,9, 4,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, <i>J</i> =2,7, 7,0 Hz, 1H), 8,15 (dt, <i>J</i> =1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,07-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =9,1, 11,2 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, <i>J</i> =1,1, 4,8, 7,5 Hz, 1H). Método 1: RT = 2,83 min.; M+H = 425,4
207		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,67 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 6H), 1,28 - 1,07 (m, 4H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 383,3
208		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 9,91 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,33 (m, 6H). Método 1: RT = 3,04 min.; M+H = 375,3
209		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno- <i>d</i> ₂) δ 8,78 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 6H). Método 1: RT = 3,14 min.; M+H = 407,2

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
210		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 6H). Método 1: RT = 3,14 min.; M+H = 353,3
211		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,49 - 8,40 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,30 (m, 6H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,65 (m, 1H). Método 1: RT = 3,16 min.; M+H = 353,3
212		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 9,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,46 - 1,17 (m, 6H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 381,2
213		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 9,14 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,33 (m, 6H), 1,15 (m, 3H). Método 1: RT = 3,27 min.; M+H = 409,3
214		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,88 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 6H). Método 1: RT = 3,23 min.; M+H = 409,3
215		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 6H), 0,78 - 0,66 (m, 1H), 0,45 - 0,38 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H). Método 1: RT = 3,23 min.; M+H = 367,3
216		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,08 (m,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		1H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,37 - 1,30 (m, 6H). Método 1: RT = 3,19 min.; M+H = 367,3
217		¹ H RMN (400 MHz, Cloruro de metileno-d ₂) δ 8,66 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 6H), 1,11 - 0,89 (m, 9H). Método 1: RT = 3,29 min.; M+H = 369,3
218		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,77 - 8,70 (m, 1H), 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 6,86 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 386,1
219		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,43 - 1,28 (m, 6H). Método 2: RT = 0,90 min.; M+H = 348,3
220		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,14 - 7,90 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,54 - 1,18 (m, 6H), 0,74 - 0,54 (m, 4H). Método 2: RT = 1,05 min.; M+H = 394,3
221		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,15 - 7,89 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,16 - 2,93 (m, 2H), 2,46 - 2,04 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,51 - 1,20 (m, 6H), 1,12 (m, 3H). Método 2: RT = 1,02 min.; M+H = 382,3
222		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 -

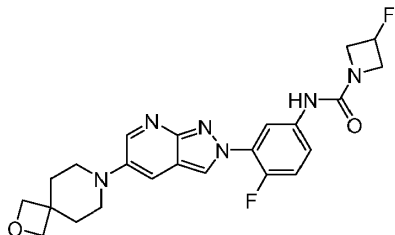
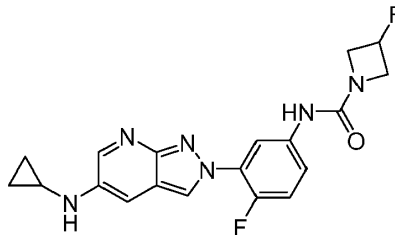
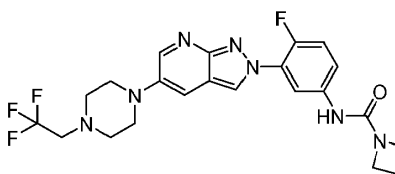
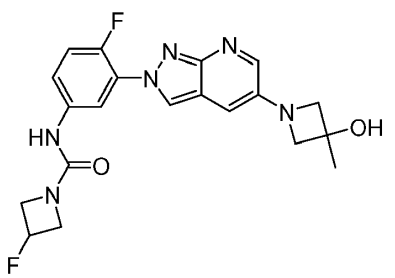
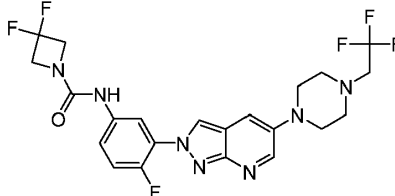
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,21 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,53 - 1,18 (m, 6H), 0,70 (m, 4H). Método 2: RT = 1,01 min.; M+H = 380,3
223		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,13 - 7,80 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 1,61 - 1,31 (m, 6H), 1,24 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,31 (m, 1H). Método 2: RT = 0,99 min.; M+H = 380,3
224		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 3H), 1,37 (m, 6H), 1,26 - 1,22 (m, 3H). Método 2: RT = 0,96 min.; M+H = 356,3
225		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,17 - 7,84 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 4H), 3,44 - 3,29 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,24 - 2,01 (m, 2H), 1,54 - 1,18 (m, 6H). Método 2: RT = 0,92 min.; M+H = 398,3
226		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,49 - 1,14 (m, 6H). Método 2: RT = 1,06 min.; M+H = 394,3
227		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 1,37 (m, 6H). Método 2: RT = 1,04 min.; M+H = 410,3
228		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m,

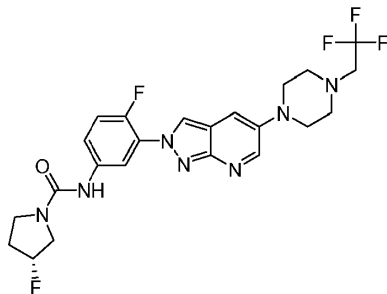
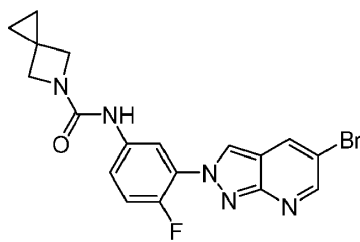
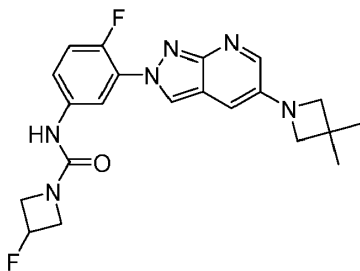
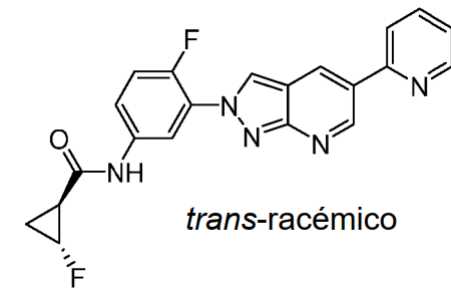
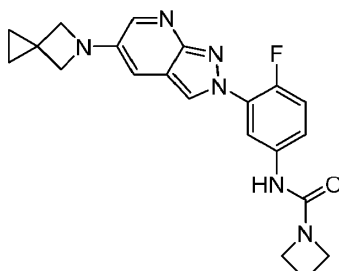
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		¹ H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,09 - 3,03 (m, 6H), 1,42 - 1,28 (m, 6H). Método 2: RT = 0,90 min.; M+H = 342,3
229		¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,13 - 2,90 (m, 6H), 2,06 - 1,97 (m, 3H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,28 (m, 6H). Método 1: RT = 2,42 min.; M+H = 423,3
230		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 2 H), 3,56 (a d, J = 10,92 Hz, 2 H), 2,24 - 2,32 (m, 2 H), 1,15 (d, J = 6,15 Hz, 6 H). Método 1: RT = 2,79 min.; M+H = 433,3
231		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H) 8,60(d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 5,10 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,75 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,74 (t, J = 6,96 Hz, 2 H), 2,58 (s a, 2 H). Método 1: RT = 2,65 min.; M+H = 427,2
232		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,94 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,37, 9,17 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 3,98 (t, J = 7,64 Hz, 3 H), 3,65 (dd, J = 7,15, 5,69 Hz, 2 H), 3,56 (d, J=6,60 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,70 min.; M+H = 429,3
233		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 -

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,36$, 9,10 Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 2,89$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 6 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,92 min.; M+H = 411,3
234		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1 H), 8,48 - 8,59 (m, 2 H), 8,17 (dd, $J=7,03$, 2,64 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,39 (dd, $J = 11,36$, 9,10 Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,89$ Hz, 1 H), 5,19 - 5,63 (m, 3 H), 4,19 - 4,40 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,57 - 3,87 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,77 min.; M+H = 435,1
235		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 - 9,02 (m, 1 H), 8,68 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 7,03$, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,43 (dd, $J = 11,36$, 9,10 Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,20 - 4,38 (m, 4 H), 3,94-4,14 (m, 2 H), 3,79 (d, $J = 10,79$ Hz, 2 H), 3,50 (a d, $J = 10,67$ Hz, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,63 min.; M+H = 441,3
236		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,69 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J = 2,57$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03$, 2,63 Hz, 1 H), 7,61 - 7,70 (m, 1 H), 7,31 - 7,47 (m, 2 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,23 - 4,39 (m, 2 H), 3,93 - 4,08 (m, 2 H), 3,56 (a d, $J = 11,98$ Hz, 2 H), 2,74 (a t, $J = 10,45$ Hz, 2 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,94 (a d, $J = 10,76$ Hz, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,55 min.; M+H = 457,3
237		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 7,03$, 2,76 Hz, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 7,44 (t, $J = 10,41$ Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 5,26 - 5,52 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 2,76 - 2,90 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,88 min.; M+H = 496,4
238		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,89 - 8,98 (m, 1 H), 8,71 (d, $J = 2,89$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 7,03$, 2,64 Hz, 1 H), 7,58 -

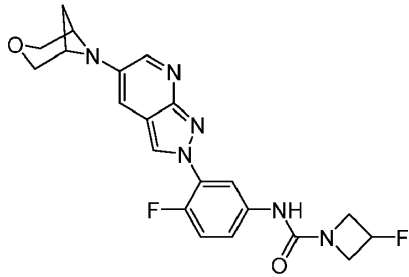
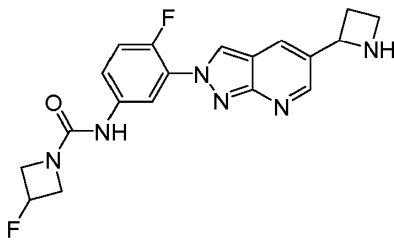
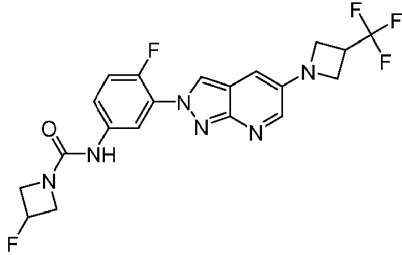
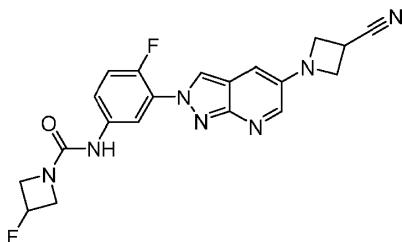
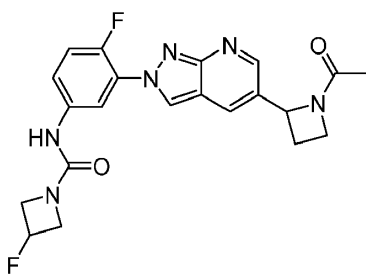
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,70 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 2 H), 5,22 - 5,54 (m, 1 H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 7,84, 5,96 Hz, 2 H), 4,22 - 4,46 (m, 4 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H), 3,58 - 3,76 (m, 2 H), 2,60 - 2,84 (m, 3 H), 1,65 - 1,85 (m, 3 H), 1,17 - 1,32 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 469,3
239		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H) 8,54 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,23 - 4,38 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 6 H), 3,41 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 443,3
240		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,11 (d, <i>J</i> = 3,01 Hz, 1 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,73 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 2 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H), 3,70 (d, <i>J</i> = 11,29 Hz, 2 H), 3,48 (a d, <i>J</i> = 10,92 Hz, 2 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 1,99 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,52 min.; M+H = 427,3
241		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,48, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 0,60 - 0,71 (m, 4 H). Método 1: RT = 3,16 min.; M+H = 425,3
242		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 - 8,52 (m, 3 H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 3,52 (dt, <i>J</i> = 15,34, 6,89 Hz, 3 H), 3,28 (s, 5 H), 1,95 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 1,81 (t, <i>J</i> = 6,78 Hz, 2 H), 0,52 - 0,71 (m, 8 H). Método 1: RT = 3,26 min.; M+H = 447,3
243		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> = 6,68 Hz, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 4,14 -

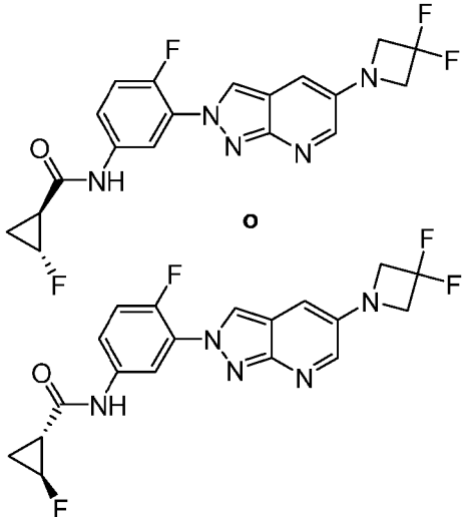
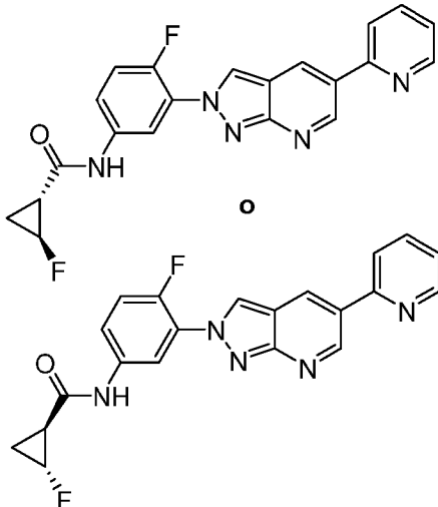
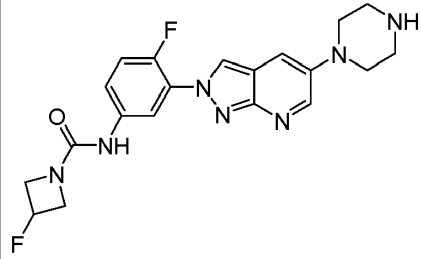
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		4,36 (m, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 2 H), 3,86 (s, 4 H), 2,18 (t, <i>J</i> = 7,59 Hz, 4 H), 1,82 (quin, <i>J</i> = 7,53 Hz, 2 H). Método 1: RT = 3,06 min.; M+H = 425,3
244		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 9,47, 2,82 Hz, 2 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,37 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 3,55 - 3,69 (m, 4 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 1,92 (t, <i>J</i> = 6,96 Hz, 2 H), 1,46 - 1,63 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 469,3
245		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,29 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 2 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,49 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 2 H), 3,94 - 4,09 (m, 4 H), 3,86 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 2,38 (a d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 454,3
246		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 3,93 (d, <i>J</i> = 12,05 Hz, 8 H), 3,84 (s, 2 H), 3,67 - 3,80 (m, 6 H), 2,09 - 2,21 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,64 min.; M+H = 479,4
247		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,83 - 8,71 (m, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (dt, <i>J</i> = 9,3, 3,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 10,9, 9,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 4H), 3,83 - 3,56 (m, 2H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,07 (s, 6H). Método 2: RT = 0,93 min.; M+H = 481,3
248		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 11,23, 9,10 Hz, 1 H),

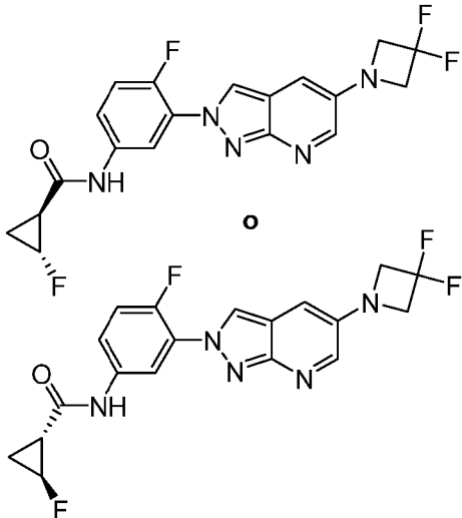
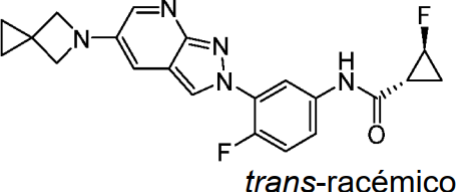
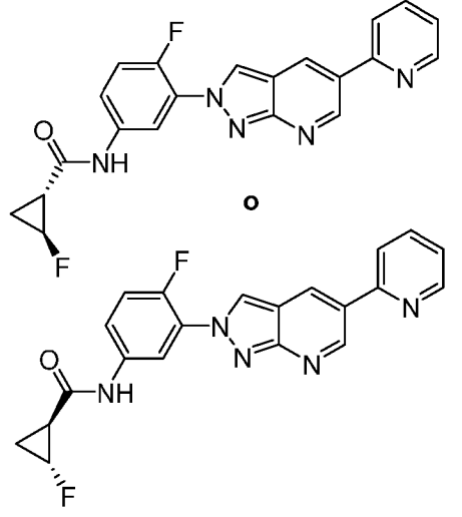
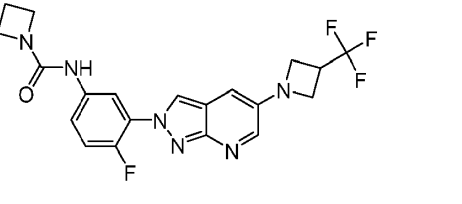
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,37 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,51 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 6 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 3,02 - 3,10 (m, 4 H), 1,91 - 2,00 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,65 min.; M+H = 455,3
249		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,29 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,15, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,28 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 2,37 (s, 1 H), 0,70 - 0,77 (m, 2 H), 0,39 - 0,47 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,78 min.; M+H = 385,1
250		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 - 8,73 (m, 2 H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 3,96 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H), 2,19 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 478,1
251		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,87 - 8,99 (m, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 2,51 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 6,96, 2,45 Hz, 1 H), 7,64 (dt, <i>J</i> = 8,72, 3,36 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,17, 9,29 Hz, 1 H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 5,28 - 5,69 (m, 2 H), 4,22 - 4,42 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,40 Hz, 2 H), 3,69 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2 H), 1,49 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,53 min.; M+H = 415,3
252		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1 H), 8,72 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,64 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,38 Hz, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 11,23, 9,22 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,13 Hz, 1 H), 4,40 (t, <i>J</i> = 12,74 Hz, 4 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,12 - 3,18 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,99 min.; M+H = 514,3
253		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,54 - 8,64 (m, 2 H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 8,97, 3,48 Hz, 1 H), 7,33 - 7,49 (m, 2 H), 5,25 - 5,49 (m, 1 H), 3,38 - 3,79 (m, 6 H), 3,16 (a d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 4 H), 2,83 (a d, <i>J</i> = 4,27 Hz,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		4 H), 2,00 - 2,26 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 510,3
254		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 8,90 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 1 H), 8,61 - 8,65 (m, 1 H), 8,26 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,25, 9,29 Hz, 1 H), 4,05 (s, 4 H), 0,66 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,95 min.; M+H = 416,0, 418,0
255		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 9,1, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,51 - 5,26 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 1,32 (s, 6H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 413,2
256	 <i>trans-racémico</i>	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 7,96 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 4,92 (dddd, J = 64,6, 6,3, 3,3, 1,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 1H), 1,57 (dddd, J = 22,4, 10,3, 6,6, 3,3 Hz, 1H), 1,28 (dq, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H). Método 1: RT = 2,79 min.; M+H = 392,1
257		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,63 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,97 (t, J = 7,53 Hz, 4 H), 2,19 (quin, J = 7,56 Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,90 min.; M+H = 393,2

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
258		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,21 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 1,63 Hz, 1 H), 8,20 (a d, J = 6,65 Hz, 1 H), 7,63 (a d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 9,91 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 12,86 Hz, 4 H), 4,02 (s, 4 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 3,03 min.; M+H = 429,2
259		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,17, 9,16 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,57 - 3,77 (m, 4 H), 2,03 - 2,24 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,93 min.; M+H = 425,2
260		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ 8,81 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,97 - 4,14 (m, 4 H), 2,95 (s, 6 H), 0,65 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,87 min.; M+H = 381,0
261		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,56 (dd, J = 8,28, 2,38 Hz, 2 H), 8,21 (dd, J = 6,96, 2,57 Hz, 1 H), 7,64 (dt, J = 8,91, 3,26 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 10,79, 9,54 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H), 3,83 (a t, J = 13,30 Hz, 2 H), 3,59 (a t, J = 7,15 Hz, 2 H), 2,60 (a d, J = 7,53 Hz, 2 H), Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 447,2
262		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 1,79 (t, J = 8,91 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,84 min.; M+H = 434,9
263		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,37

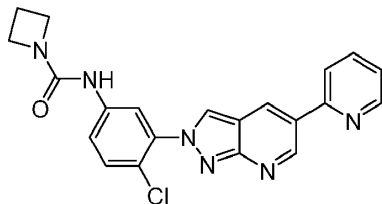
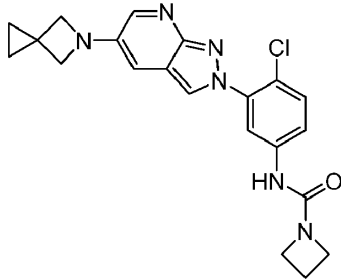
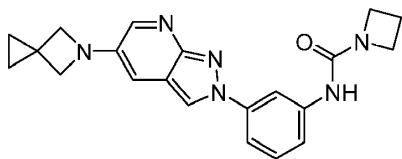
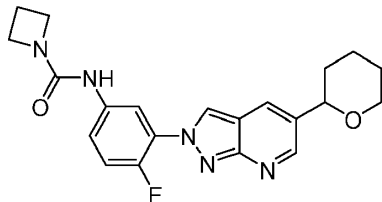
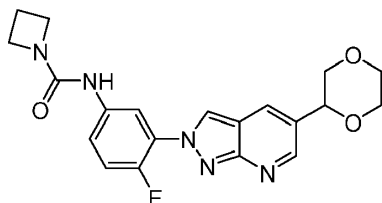
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		(d, $J = 1,88$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J = 6,96, 2,45$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 7,14 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,41 (a d, $J = 6,02$ Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,21 (a d, $J = 10,92$ Hz, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 3,70 (a d, $J = 10,92$ Hz, 2 H), 2,72 - 2,76 (m, 1 H), 1,88 (d, $J = 8,03$ Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,49 min.; M+H = 427,3
264		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 - 8,96 (m, 2H), 8,84 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,41 (dtt, $J = 57,4, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (dtd, $J = 11,7, 8,7, 4,4$ Hz, 1H). Método 1: RT = 1,69 min.; M+H = 385,2
265		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,58 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 7,03, 2,64$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 7,34, 4,58$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 11,17, 9,16$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 2,89$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 4,18 (t, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 4 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 453,1
266		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1 H), 8,60 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 6,96, 2,57$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J = 11,04, 9,16$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 5,27 - 5,54 (m, 1 H), 4,26 - 4,38 (m, 2 H), 4,17 - 4,24 (m, 2 H), 3,95 - 4,13 (m, 4 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,44 min.; M+H = 410,3
267		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,86 (dd, $J = 3,4, 2,2$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,5H), 8,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5H), 8,17 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 0,5H), 8,13 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 0,5H), 7,66 (dddd, $J = 8,8, 4,3, 2,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 10,9, 9,1, 3,7$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 4,4, 0,8$ Hz, 0,5H), 7,18 (dd, $J = 4,5, 0,9$ Hz, 0,5H), 5,93 (dd, $J = 9,2, 5,6$ Hz, 0,5H), 5,73 (dd, $J = 9,3, 6,1$ Hz, 0,5H), 5,37 (dtt, $J = 57,1, 6,1, 3,2$ Hz, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 4,11 (ddd, $J = 10,3, 3,2, 1,4$ Hz, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,34 -

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		2,21 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 1,71 (s, 1,5H). Método 2: RT = 0,66 min.; M+H = 427,2
268		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,80 - 5,03 (m, 1 H), 4,41 (t, J=12,29 Hz, 4 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,46 - 1,67 (m, 1 H), 1,27 (dd, J=13,27, 6,54 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 406,0
269		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,38 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,14 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J=6,96, 2,57 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,75, 1,69 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,57 (dd, J=11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,22, 5,21 Hz, 1 H), 4,78 - 5,06 (m, 1 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,24 - 1,33 (m, 1 H). Método 1: RT = 2,80 min.; M+H = 392,2
270		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1 H), 8,72 (d, J= 2,81 Hz, 1 H), 8,63 (d, J= 2,57 Hz, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 5,26 - 5,54 (m, 1 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 3,29 - 3,33 (m, 1 H), 3,21 (a d, J = 5,01 Hz, 4 H), 3,11 (a d, J = 4,40 Hz, 4 H). Método 1: RT = 1,86 min.; M+H = 414,3
271		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,38 (dd,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		J=6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,20 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 4,85 - 5,08 (m, 1 H), 4,47 (t, J=12,23 Hz, 4 H), 2,27 - 2,39 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 1 H), 1,33 (dq, J=13,11, 6,43 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,89 min.; M+H = 406,0
272	 <i>trans-racémico</i>	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,74 (s, 1 H), 8,56 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,25 - 8,37 (m, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 1 H), 6,92 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 4,78 - 5,05 (m, 1 H), 4,03 (s, 4 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,23 - 1,33 (m, 1 H), 0,69 (s, 4 H). Método 1: RT = 3,13 min.; M+H = 396,3
273		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1 H), 9,48 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,79, 1,77 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J=8,47, 3,53 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=11,00, 9,17 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,80 - 5,05 (m, 1 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,48 - 1,67 (m, 1 H), 1,28 (dq, J=13,13, 6,67 Hz, 1 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 392,2
274		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,25, 9,17 Hz, 1 H), 7,03 (d, J= 2,81 Hz, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 2 H), 3,98 (c, J = 7,78 Hz, 6 H), 3,76 (a dd, J = 9,54, 4,77 Hz, 1 H), 2,19 (quin, J = 7,55 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,87 min.; M+H = 435,3

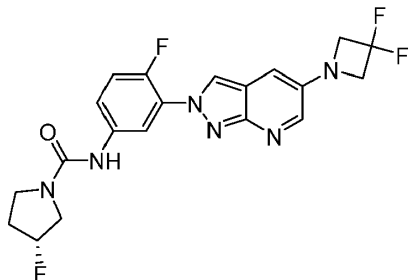
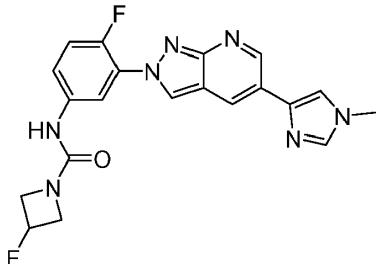
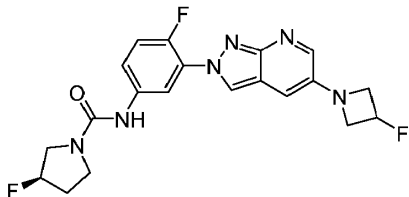
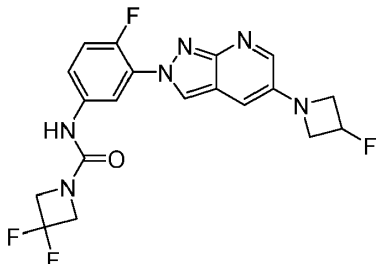
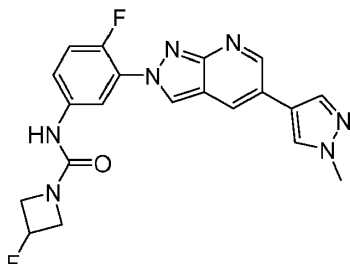
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
275		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 - 8,66 (m, 2 H), 8,32 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 6,97, 2,57 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J = 9,08, 3,35 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,19, 9,23 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 5,24 - 5,50 (m, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 2 H), 3,99 (dd, J = 8,01, 5,44 Hz, 2 H), 3,50 - 3,84 (m, 4 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 1,97 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 467,3
276		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,99 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,53 (m, 1 H), 4,23 - 4,40 (m, 2 H), 3,94 - 4,12 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 364,0
277		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,53 - 8,63 (m, 2 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 7,81 (a d, J=7,34 Hz, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 1 H), 7,37 (dd, J=7,46, 4,77 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,50 min.; M+H = 459,0
278		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,93 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,60 (td, J=6,91, 3,30 Hz, 2 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,46 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=11,07, 9,23 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=7,58, 4,77 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,61 min.; M+H = 446,1
279		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 9,1, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 2H), 3,64 (qt, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
280		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,44 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=5,77 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=5,52, 2,01 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=12,17 Hz, 4 H), 4,04 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,76 min.; M+H = 386,0
281		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1 H), 9,47 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,71 - 8,77 (m, 1 H), 8,49 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,76, 1,83 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=5,62, 1,96 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 4,49 (t, J=12,72 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,81 min.; M+H = 408,0
282		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,42 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,26 - 8,32 (m, 2 H), 7,66 (dd, J=5,77, 2,01 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 8 H), 2,17 - 2,28 (m, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,93 min.; M+H = 376,0
283		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,08 (s a, 1 H), 8,90 - 9,00 (m, 2 H), 8,70 - 8,79 (m, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,72, 1,88 Hz, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, J=9,03 Hz, 1 H), 7,42 (ddd, J=7,53, 4,77, 1,00 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,25 - 4,42 (m, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 423,0
284		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J= 8,99, 2,51 Hz, 1 H), 7,58 (d, J= 9,05 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (a t, J = 12,23 Hz, 4 H), 3,96 (a t, J = 7,52 Hz, 4 H), 2,08 - 2,32 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,81 min.; M+H = 419,2
285		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 8,93 (s, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 8,73 (a d, J= 4,04 Hz, 1 H), 8,12 (a d, J = 8,07 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,94 (a t, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 8,86, 2,26 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 6,97, 5,01 Hz, 1 H), 3,97 (a t, J =

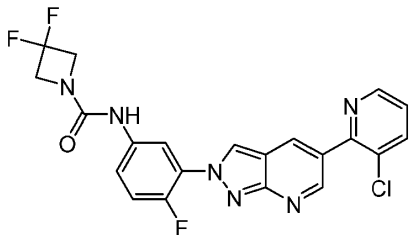
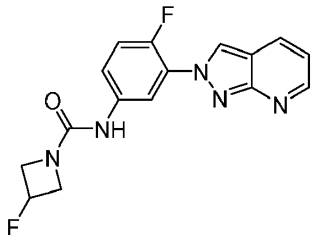
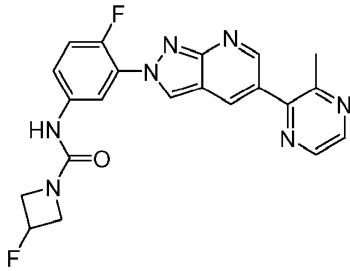
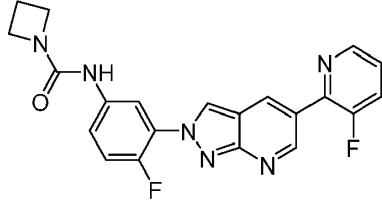
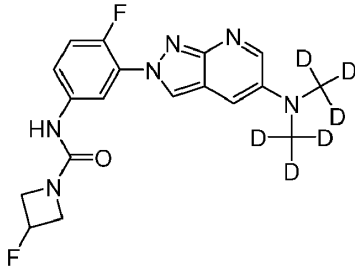
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,46 Hz, 4 H), 2,19 (quin, $J = 7,55$ Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,69 min.; M+H = 405,2
286		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (d, $J = 2,57$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 8,86, 2,38$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 4 H), 3,96 (a t, $J = 7,58$ Hz, 4 H), 2,19 (quin, $J = 7,61$ Hz, 2 H), 0,68 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,98 min.; M+H = 409,3
287		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,25 (d, $J = 2,81$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H), 3,97 - 4,05 (m, 8 H), 2,18 - 2,23 (m, 2 H), 0,69 (s, 4 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 375,1
288		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 9,1, 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,9, 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,92 (ddt, $J = 2,7, 1,4, 0,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,74 (td, $J = 11,6, 2,5$ Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,57 (m, 4H). Método 2: RT = 0,89 min.; M+H = 396,0
289		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J = 9,1, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,9, 9,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,20 - 5,12 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 4H), 3,99 (ddd, $J = 11,8, 10,6, 3,0$ Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,59 (dd, $J = 11,5, 9,9$ Hz, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,33 (p, $J = 7,7$ Hz, 2H). Método 2: RT = 0,74 min.; M+H = 398,0
290		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J = 2,76$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J = 7,09, 2,70$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 11,29, 9,16$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 2,89$ Hz, 1 H), 4,41 (t, $J =$

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		12,23 Hz, 4 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 4 H), 2,20 (quin, <i>J</i> = 7,56 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,73 min.; LCMS: M+H =403,2
291		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,63 Hz, 1 H), 8,30 (d, <i>J</i> = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 7,09, 2,70 Hz, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,63 (m, 2 H), 4,20 - 4,37 (m, 4 H), 3,93 - 4,09 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,63 min.; M+H =403,2
292		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,66 (m, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 2 H), 3,89 - 4,09 (m, 6 H), 2,12 - 2,28 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,63 min.; M+H = 385,3
293		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (s, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 8,24 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,51 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,28 - 5,52 (m, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 3,96 - 4,11 (m, 2 H), 3,29 (a d, <i>J</i> =9,03 Hz, 2 H), 2,91 (a d, <i>J</i> =8,28 Hz, 3 H), 1,96 (a d, <i>J</i> =12,55 Hz, 2 H), 1,82 (a d, <i>J</i> =11,04 Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,51 min.; M+H = 413,2
294		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 9,42 (d, <i>J</i> =1,25 Hz, 1 H), 9,01 - 9,13 (m, 3 H), 8,76 - 8,83 (m, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> =2,51 Hz, 1 H), 8,29 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> =11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,26 - 5,57 (m, 1 H), 4,21 - 4,46 (m, 2 H), 3,92 - 4,15 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,53 min.; M+H = 408,1
295		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,14 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,77 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,17 (dd, <i>J</i> =6,78, 2,76 Hz, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> =1,00 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,38 (dd, <i>J</i> =11,04, 9,03 Hz,

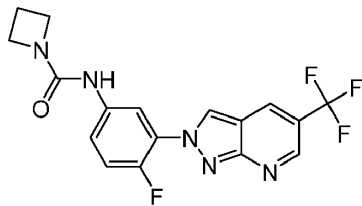
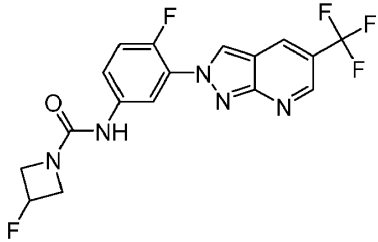
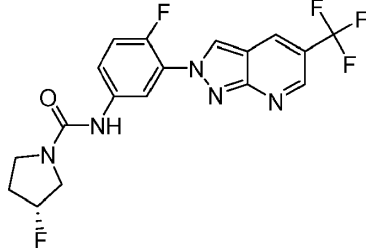
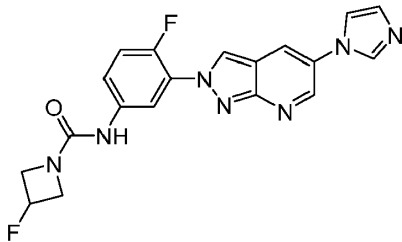
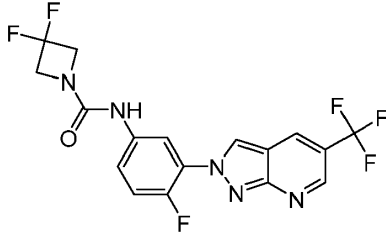
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		1 H), 5,27 - 5,51 (m, 1 H), 4,35 - 4,47 (m, 2 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H). Método 1: RT= 1,95 min.; M+H = 396,1
296		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,69 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 7,27 - 7,43 (m, 6 H), 5,26 - 5,49 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,11 (a d, J=11,74 Hz, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H), 1,82 - 2,01 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,16 min.; M+H = 503,2
297		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,13 (s a, 1 H), 9,08 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,40 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 2 H), 7,69 (ddd, J=9,16, 4,14, 2,76 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,30 - 5,51 (m, 1 H), 4,26 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,69 min.; M+H = 396,1
298		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,94 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 11,19, 9,11 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 5,26 - 5,53 (m, 1 H), 4,22 - 4,51 (m, 6 H), 3,91 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 421,2
299		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 7,03, 2,64 Hz, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 11,36, 9,10 Hz, 1 H), 7,13 (d, J= 2,76 Hz, 1 H), 4,35 - 4,45 (m, 8 H) Método 1: RT = 2,90 min.; M+H = 439,2
300		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,57 - 8,65 (m, 2 H) 8,35 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 8,22 (dd, J=7,09, 2,70 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 1 H) 7,42 (dd, J=11,29, 9,16 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=2,76 Hz, 1 H) 5,27 - 5,47 (m, 1 H) 4,40 (t,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		J=12,23 Hz, 4 H) 3,39 - 3,76 (m, 4 H) 1,98 - 2,25 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,73 min.; M+H = 435,3
301		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 9,11 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=6,72, 2,57 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,37 (dd, J=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 4,33 - 4,48 (m, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H). Método 1: RT = 1,97 min.; M+H = 410,2
302		¹ H RMN (400 MHz, DMSO), δ 8,55 - 8,62 (m, 2 H), 8,31 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J= 7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J = 8,97, 3,42 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 5,28 - 5,64 (m, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 2 H), 3,60 - 3,76 (m, 4 H), 2,10 - 2,22 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,83 min.; M+H = 417,1
303		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 6,96, 2,70 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,46 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 5,42 - 5,64 (m, 1 H), 4,41 (t, J = 12,67 Hz, 4 H), 4,21 - 4,33 (m, 2 H), 3,93 - 4,06 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,74 min.; M+H = 421,3
304		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,25 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 5,29 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H). Método 2: RT = 0,75 min.; M+H = 410,2
305		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,69 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,65 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 2 H),

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 5,27 - 5,48 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,08 (a d, J=11,80 Hz, 2 H), 2,70 - 2,86 (m, 1 H), 2,24 (td, J=11,86, 2,38 Hz, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 1,81 - 1,93 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,64 min.; M+H = 521,2
306		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 - 8,74 (m, 2 H), 8,54 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=7,21, 2,81 Hz, 1 H), 7,59 - 7,77 (m, 1 H), 7,41 (dd, J=11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,58 Hz, 4 H), 2,20 (t, J=7,58 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,62 min.; M+H = 361,2
307		¹ H NMR ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1 H), 8,69 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 (dd, J=11,37, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 4,41 (t, J=12,72 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,73 min.; M+H = 397,2
308		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,55 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,21, 2,81 Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,25, 9,05 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 5,27 - 5,50 (m, 1 H), 3,51 - 3,77 (m, 4 H), 2,04 - 2,25 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,79 min.; M+H = 393,2
309		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 2 H), 9,06 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (a d, J=4,27 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=11,42, 8,41 Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 4,42 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,85 min.; M+H = 443,1
310		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,28 (s, 1 H), 9,02 (dd, J=16,81, 2,01 Hz, 2 H), 8,64 - 8,75 (m, 2 H), 8,28 (dd, J=6,78, 2,51 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 4,43 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 459,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		
311		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,72 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=7,03, 2,51 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,20 (dd, J=8,41, 4,14 Hz, 1 H), 5,29 - 5,51 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,41 min.; M+H = 330,1
312		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 - 9,06 (m, 3 H), 8,54 - 8,68 (m, 3 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,38 Hz, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 (t, J=10,16 Hz, 1 H), 5,27 - 5,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,42 (m, 2 H), 3,94 - 4,14 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,48 min.; M+H = 422,1
313		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s, 1 H), 9,04 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,63 (a d, J=4,52 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=10,92, 8,91 Hz, 1 H), 7,73 (dt, J=9,03, 3,39 Hz, 1 H), 7,55 (dt, J=8,34, 4,24 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=11,29, 9,03 Hz, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 4 H), 2,21 (quin, J=7,53 Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,85 min.; M+H = 407,1
314		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1 H), 8,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 1 H), 7,43 (dd, J=11,42, 9,16 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,22 - 4,43 (m, 2 H), 3,92 - 4,11 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,63 min.; M+H = 379,3
315		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,72 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,26

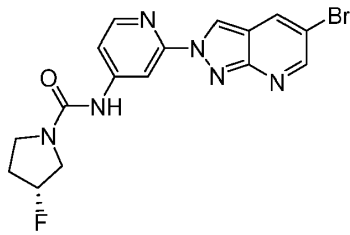
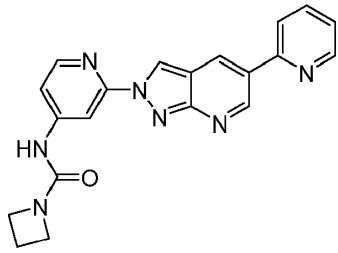
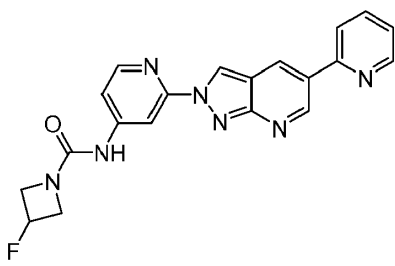
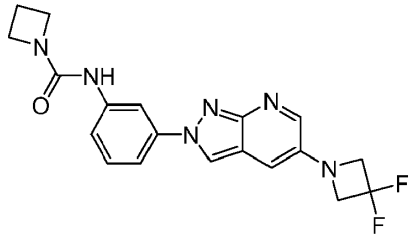
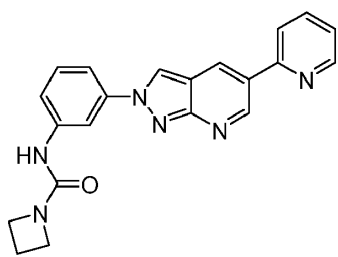
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		H _z , 1 H), 8,29 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,68 - 7,82 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 2 H), 3,99 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,21 (quin, J=7,59 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,73 min.; M+H = 423,1
316		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,72 (dd, J=4,65, 1,47 Hz, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 2 H), 8,32 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=8,19, 1,35 Hz, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 2 H), 5,26 - 5,52 (m, 1 H), 3,40 - 3,81 (m, 4 H), 2,01 - 2,28 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,89 min.; M+H = 455,2
317		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (dd, J=2,20, 1,22 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,80 - 8,86 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,63 (dt, J=4,65, 1,71 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,93 (ddd, J=11,68, 8,38, 1,22 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 7,55 (dt, J=8,38, 4,25 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=11,25, 9,05 Hz, 1 H), 5,26 - 5,54 (m, 1 H), 3,42 - 3,80 (m, 4 H), 2,01 - 2,27 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,87 min.; M+H = 439,1
318		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,65 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,14 (dd, J=6,72, 2,81 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=2,08, 1,10 Hz, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,36 (dd, J=11,00, 9,05 Hz, 1 H), 5,26 - 5,51 (m, 1 H), 4,33 - 4,48 (m, 2 H), 4,06 - 4,23 (m, 2 H), 2,50 (d, J=0,98 Hz, 3 H). Método 1: RT = 2,62 min.; M+H = 344,1
319		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 - 9,35 (m, 1 H), 8,94 - 9,07 (m, 2 H), 8,64 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 6,61 - 6,68 (m, 1 H), 5,27 - 5,61 (m, 1 H), 4,23 - 4,43 (m, 2 H), 3,95 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,59 min.; M+H = 396,1
320		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,86 - 8,91 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,30 (dd, J=6,90, 2,64 Hz, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,49 (dd,

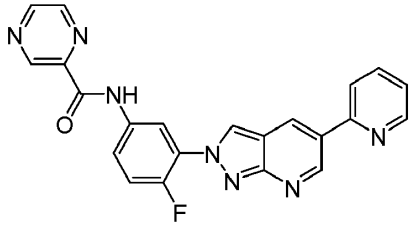
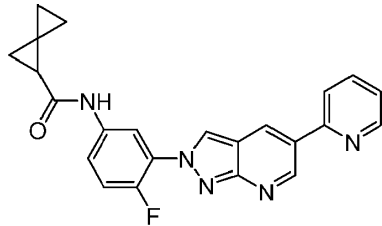
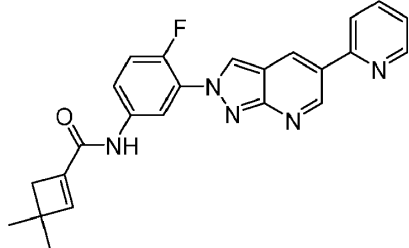
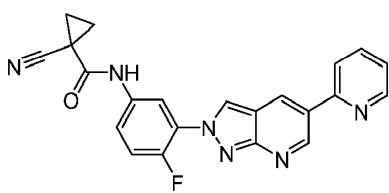
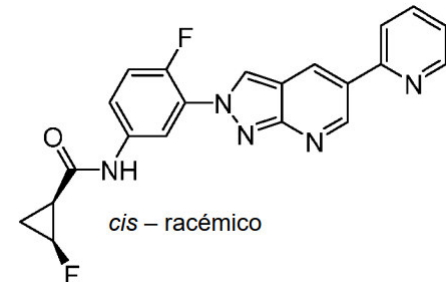
Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 380,1
321		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,94 - 9,07 (m, 2 H), 8,88 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,85, 2,69 Hz, 1 H), 7,67 - 7,80 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,27-5,56 (m, 1 H), 4,23 - 4,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,13 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,83 min.; M+H = 398,0
322		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,32 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,51 (m, 1 H), 3,41 - 3,78 (m, 4 H), 1,98 - 2,30 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,83 min.; M+H = 412,1
323		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,26 Hz, 2 H), 8,51 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J=7,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,86 (s a, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,04, 9,29 Hz, 1 H), 7,19 (s a, 1 H), 5,26 - 5,57 (m, 1 H), 4,26 - 4,44 (m, 2 H), 3,94 - 4,14 (m, 2 H). Método 1: RT = 1,83 min.; M+H = 396,1
324		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,27 (s a, 1 H), 9,15 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,01 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,89 (dd, J=2,26, 1,00 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=6,90, 2,63 Hz, 1 H), 7,69 - 7,76 (m, 1 H), 7,54 (dd, J=11,17, 9,16 Hz, 1 H), 4,42 (t, J=12,67 Hz, 4 H). Método 2: RT = 0,98 min.; M+H = 416,0
325		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,84 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 5,28 - 5,53 (m, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,95 -

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		4,11 (m, 2 H), 3,78 (tt, J=7,34, 3,79 Hz, 1 H), 0,96 - 1,17 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,73 min.; M+H = 436,1
326		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 2,38 Hz, 1 H), 8,29 - 8,41 (m, 2 H), 7,66 (a d, J = 9,29 Hz, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 4,40 (t, J=12,17 Hz, 4 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 0,83 (a d, J = 6,02 Hz, 4 H). Método 2: RT = 0,93 min.; M+H = 388,2
327		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 8,26 - 8,39 (m, 2 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H), 7,00 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 5,39 - 5,67 (m, 1 H), 4,19 - 4,35 (m, 2 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 0,83 (a d, J = 5,90 Hz, 4 H). Método 1: RT = 2,79 min.; M+H = 370,2
328		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=1,47 Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,44 - 7,56 (m, 2 H), 5,29 - 5,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 3,96 - 4,11 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H). Método 1: RT = 1,87 min.; M+H = 410,1
329		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,97 - 9,05 (m, 2 H), 8,91 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=3,18 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=8,93, 4,28 Hz, 1 H), 7,92 (td, J=8,80, 2,93 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=11,25, 9,05 Hz, 1 H), 5,29 - 5,53 (m, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 3,95 - 4,12 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,88 min.; M+H = 425,0
330		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,90 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,70 - 8,81 (m, 2 H), 8,29 (dd, J=7,09, 2,69 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=8,80, 4,16

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		Hz, 1 H), 7,91 (td, J=8,68, 2,93 Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=11,13, 9,17 Hz, 1 H), 3,99 (t, J=7,58 Hz, 4 H), 2,21 (quin, J=7,52 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,82 min.; M+H = 407,0
331		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,53 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,35 (dd, J = 7,15, 2,63 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 1 H), 7,48 (dd, J = 11,31, 9,11 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 1,79 (quin, J=6,24 Hz, 1 H) 0,79 - 0,87 (m, 4 H). Método 2: RT = 0,85 min.; M+H = 340,2
332		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 9,18 (d, J = 0,88 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 8,69 - 8,81 (m, 1 H) 8,54 (dd, J = 4,52, 1,88 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J = 7,09, 2,57 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 10,98, 8,85 Hz, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 1 H), 0,67 - 0,85 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,85 min.; M+H = 392,2
333		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1 H), 9,03 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 2,38 Hz, 1 H), 8,65 - 8,73 (m, 2 H), 8,41 (a d, J = 7,28 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 7,71 (s a, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 0,80 - 0,88 (m, 4 H). Método 1: RT = 2,87 min.; M+H = 408,2
334		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,63 (s, 1 H), 9,00 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=7,09, 2,45 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=3,67 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 1 H), 7,81 (d, J=7,34 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=11,00, 9,05 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H), 5,83 (t, J=5,99 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=6,11 Hz, 2 H), 2,45 (s, 6 H). Método 1: RT = 2,57 min.; M+H = 459,0
335		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,55 (s, 1 H), 9,03 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,65 (dd, J=4,65, 1,71 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J=7,09, 2,45 Hz, 1 H), 8,57 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,00 - 8,07 (m, 1 H), 7,94 (dt, J=9,05, 3,42 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=11,00, 9,29 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J=7,70, 4,77 Hz, 1 H), 5,55 (s a, 1 H),

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		4,60 (s, 2 H), 2,52 (s a, 3 H), 2,41 (s, 3 H). Método 1: RT = 2,49 min.; M+H = 458,9
336		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (d, J = 2,32 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 2,32 Hz, 1 H), 8,93 (d, J = 2,32 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 4,04 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,30 (dd, J = 6,97, 2,57 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 7,95 Hz, 1 H), 7,95 (td, J = 7,76, 1,71 Hz, 1 H), 7,74 (dt, J = 8,99, 3,45 Hz, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 2 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 1,86 (s a, 4 H) Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 403,3
337		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,09, 2,57 Hz, 1 H), 7,67 (dt, J = 8,60, 3,54 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 11,29, 9,16 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,76 Hz, 1 H), 4,02 (s, 4 H), 3,46 - 3,49 (m, 4 H), 1,86 (a t, J = 6,34 Hz, 4 H), 0,68 (s, 4 H), M+H = 407,3
338		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 2,69 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,09, 2,69 Hz, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 11,25, 9,17 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,81 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 12,23 Hz, 4 H), 3,38 - 3,41 (m, 4 H), 1,86 (a t, J = 6,48 Hz, 4 H) Método 1: RT = 2,86 min.; M+H = 417,0
339	 <i>trans</i> – racémico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=2,89 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=7,03, 2,63 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,51 (dd, J=11,11, 9,10 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,79 - 5,06 (m, 1 H), 4,41 (t, J=12,23 Hz, 4 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,27 (dq, J=13,11, 6,46 Hz, 1 H). Método 2: RT = 0,97 min.; M+H = 406,2
340		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,12 (s, 1 H), 8,59 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,41 - 8,47 (m, 1 H), 8,33 (d,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		J=1,96 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=5,75, 2,08 Hz, 1 H), 5,13 - 5,36 (m, 1 H), 3,48 - 3,79 (m, 4 H), 1,99 - 2,28 (m, 2 H). Método 2: RT = 0,90 min.; M+H = 405,1, 407,1
341		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,46 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,45 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,96 (td, J=7,70, 1,71 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=5,62, 1,96 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=7,09, 5,14 Hz, 1 H), 4,05 (t, J=7,58 Hz, 4 H), 2,23 (quin, J=7,58 Hz, 2 H). Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 372,0
342		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ 9,43 - 9,50 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=4,02 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=5,77 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,97 (td, J=7,78, 1,76 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=5,65, 1,88 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=6,78, 4,77 Hz, 1 H), 5,31 - 5,54 (m, 1 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 4,01 - 4,17 (m, 2 H). Método 1: RT = 2,67 min.; M+H = 390,0
343		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,30 - 8,35 (m, 2 H), 7,63 (a d, J=8,41 Hz, 1 H), 7,59 (a d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,13 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 4,41 (t, J=12,23 Hz, 4 H), 3,99 (t, J=7,53 Hz, 4 H), 2,21 (quin, J=7,56 Hz, 2 H). Método 2: RT = 0,84 min.; M+H = 385,2
344		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,32 Hz, 1 H), 8,70 - 8,78 (m, 2 H), 8,36 - 8,42 (m, 1 H), 8,14 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,95 (td, J=7,73, 1,77 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=7,15, 5,20 Hz, 1 H), 4,01 (t, J=7,58 Hz, 4 H), 2,22 (quin, J=7,58 Hz, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 1,19 - 1,34 (m, 1 H), 1,00 - 1,08 (m, 1 H), 0,85 (t, J=7,40 Hz, 1 H). Método 2: RT = 0,74 min.; M+H = 371,0
345		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,31 (s, 1H), 9,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,18 (d,

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
		$J = 2,5$ Hz, 1 H), 9,08 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,97 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,92 - 8,79 (m, 2H), 8,31 - 8,15 (m, 2H), 8,08 (td, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 11,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,0$ Hz, 1H). Método 1: RT = 2,71 min.; M+H = 412,10
346		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 9,59 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,85 (ddd, $J = 4,8, 1,9, 0,9$ Hz, 1 H), 8,55 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 8,24 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 8,07 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $J = 9,1, 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 11,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J = 7,4, 4,3$ Hz, 1 H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,12- 0,84 (m, 4H). Método 1: RT = 2,85 min.; M+H = 400,1
347		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1 H), 8,48 (dd, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 8,02 - 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,24 (s, 6H). Método 1: RT = 3,08 min.; M+H = 414,1
348		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,8, 1,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,41 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 9,1, 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 1,73 (d, $J = 1,0$ Hz, 4H). Método 2: RT = 0,83 min.; M+H = 399,1
349		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 9,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 1,0$ Hz, 1 H), 8,43 (dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J = 9,1, 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 11,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,98 (dtd, $J = 66,2, 6,2, 3,7$ Hz, 1H), 2,04 (ddt, $J = 9,2, 7,0, 3,6$ Hz, 1H), 1,67 (dtd, $J = 23,2, 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 1,19 (ddt, $J = 12,5, 9,2, 6,4$ Hz, 1H). Método 2: RT = 0,80 min.; M+H = 392,1

Comp. N.º	Estructura	¹ H-RMN y tiempo de retención de HPLC y/o MS
350		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,19 (s, 6H). Método 2: RT = 0,90 min.; M+H = 428,1
351		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,52 (s a, 1 H), 8,83 (d, <i>J</i> =2,64 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H), 8,56 (dd, <i>J</i> =7,03, 2,64 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,56 (dd, <i>J</i> =11,11, 9,10 Hz, 1 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 2,50 - 2,51 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,90 Hz, 6 H); M+H = 394,1
352		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 9,00-8,99 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,84-8,83 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,50-8,49 (d, <i>J</i> =2,0, 1H), 8,47-8,45 (dd, <i>J</i> =2,4, 6,8, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); M+H = 428,1
353		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,25 (s, 1H), 9,06-9,05 (d, <i>J</i> =2,8, 1H), 8,96-8,95 (d, <i>J</i> =2,0, 1H), 8,52-8,51 (d, <i>J</i> =2,4, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,80-7,78 (d, <i>J</i> =7,2, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1 H), 4,44-4,38 (t, <i>J</i> =16,4, 4H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ensayos descritos en la presente ilustran y no limitan el alcance de la invención.

5

Abreviaturas

Las abreviaturas que se usan a continuación en la presente tienen el significado correspondiente:

10	CPRG	Clorofenol rojo-β-D-galactopiranosido
	ATP	trifosfato de adenosina
	BSA	albúmina sérica bovina
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	FBS	

suero bovino fetal
 PBS
 solución salina tamponada con fosfato
 RPMI 1640
 5 medio 1640 del Roswell Park Memorial Institute (RPMI)

Ensayo *in vitro* de inhibición del crecimiento de amastigote axénico de *Leishmania donovani*

10 Se cultivan parásitos amastigotes axénicos *Leishmania donovani* a 37 °C, CO₂ al 5 % en medios preparados con RPMI 1640, L-glutamina 4 mM, FBS inactivado por calor al 20 %, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, ácido fólico 23 µM, adenosina 100 µM, D-glucosa 22 mM, MES 25 mM. El pH del medio se ajusta a 5,5 a 37 °C usando HCl. En primer lugar se dispensan 20 µl de medio en placas de 384 pocillos y se añaden 100 nl de los compuestos de la invención en DMSO a los pocillos de las placas. Al mismo tiempo, se añaden compuestos de control y DMSO a las placas para que sirvan como controles positivo y negativo, respectivamente. Después, se añaden 40 µl de cultivo de parásitos (9600 parásitos) a los pocillos de las placas. Después, las placas se colocan en incubadoras. Después de dos días de incubación, se añaden 20 µl de Cell TiterGlo® (Promega) a los pocillos de las placas. La señal de luminiscencia de cada pocillo se mide usando el lector Envision (Perkin Elmer).

Ensayo de inhibición de la parasitemia de *Leishmania donovani* en macrófagos de ratón

20 El ensayo mide el aumento en el número de parásitos en el pocillo de la placa sometida a ensayo usando un colorante de intercalación de ADN, colorante SYBR Green I® (INVITROGEN) para teñir núcleos celulares de *Leishmania*. La cepa *L. donovani* HU3 se propaga infectando ratones BALB/c a través de una inyección en la vena de la cola con 10⁷ parásitos *Leishmania*. Se permite que los ratones infectados desarrollen la infección durante 9-11 semanas después de la infección. Durante este tiempo, los parásitos se acumulan en grandes cantidades en los bazo de los ratones infectados y los ratones infectados sirven como fuente de parásitos para la medición *in vitro* de las eficacias de los compuestos. Para someter a ensayo la actividad anti-leishmania de un compuesto, se siembran macrófagos peritoneales aislados de ratones BALB/c no infectados en placas de 384 pocillos a una densidad de 2x10⁴ macrófagos por pocillo en 25 ml de medio (RPMI1640, albúmina de suero fetal al 10 %, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, Pen/Estrep al 1 %). Posteriormente, las placas sembradas se colocan en una incubadora configurada para mantener una temperatura de 37 °C y una atmósfera con CO₂ al 5 %.

35 El día siguiente, se aíslan parásitos *Leishmania* de los bazo de ratones infectados durante 9-11 semanas y se añaden 4x10⁵ parásitos aislados en 10 ml de los medios anteriores a cada pocillo de las placas. Después, las placas se devuelven a las incubadoras y se permite que la infección transcurra durante 24 horas. Una vez completada la infección de los macrófagos, se añaden 5 ml de los compuestos de la invención en el medio anterior, que también contiene DMSO al 5 %, a los pocillos de las placas que contienen macrófagos infectados. Al mismo tiempo, se añaden a las placas compuestos de control (miltefosina y anfotericina B) y DMSO para que sirvan como controles positivo y negativo, respectivamente. Después de la adición del compuesto, las placas se devuelven a la incubadora y las células infectadas con parásitos se cultivan durante 5 días. Al final del cultivo, se añaden 40 ml de paraformaldehído al 8 % a los pocillos de las placas y se incuban durante 15 min a temperatura ambiente. Después de la incubación, el paraformaldehído de los pocillos de las placas se aspira y se añaden a los pocillos 40 ml de PBS que contiene Triton X-100 al 0,2 %. Después de 15 min de incubación, la solución se vuelve a aspirar de los pocillos y se reemplaza con solución de Colorante Verde Sybr® en PBS (dilución 1:125.000). Se toman imágenes de las células infectadas con el microscopio de alto contenido Evotec Opera y se determina el número de parásitos en el pocillo contando los núcleos de parásitos visualizados mediante tinción con colorante Verde Sybr®.

Ensayo para la inhibición del crecimiento del parásito cinetoplástico *Trypanosoma cruzi*

50 Los compuestos de la invención se pueden someter a ensayo para determinar la actividad inhibidora contra amastigotes de *Trypanosoma cruzi* cultivados en células de fibroblastos 3T3. El ensayo se realiza usando la fase de mamífero (amastigotes) de *T. cruzi* que se replica en el espacio intracelular de células hospedadoras. Las células hospedadoras se infectan inicialmente con los tripomastigotes derivados del cultivo que invaden rápidamente y después se dividen como amastigotes. El protocolo usa la cepa Tulahuen de *T. cruzi* que se ha modificado por ingeniería genética para expresar el gen de la beta-galactosidasa (Lac-Z) de *E. coli* (Antimicr. Agents Chemoth. 40: 2592, 1996). Esto permite una lectura colorimétrica usando el sustrato CPRG y un lector de placas de absorbancia.

60 Se resuspenden células de fibroblastos 3T3 en medio RPMI-1640 sin medio rojo fenol suplementado con FBS al 10 % (inactivado por calor), penicilina 100 µg/ml y estreptomicina 100 µg/ml. Se dispensan cuarenta µl de suspensión (1000 células) en placas de 384 pocillos y se incuban durante la noche a una temperatura de 37 °C y en una atmósfera que contiene CO₂ al 5 %. Al día siguiente, se añaden 100 nl de compuestos de la invención en DMSO a pocillos de placas que contienen células 3T3. Al mismo tiempo, se añaden a las placas compuestos de control (benznidazol y nifurtimox) y DMSO para que sirvan como controles positivo y negativo, respectivamente. Después de eso, se añaden 10 µl de medios que contienen 10.000 tripomastigotes de *T. cruzi* a cada pocillo de las placas y las placas se vuelven a colocar en las incubadoras. Después de 6 días de incubación, se añaden 10 µl de solución de reactivo (CPRG 0,6 mM, NP-40 al 0,6 %

en PBS) a las placas y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se mide la absorbancia en el fluorímetro SpectraMax GEMINI para determinar el número relativo de células de *T. cruzi* presentes en cada pocillo de las placas.

5 Ensayo para detectar la inhibición del crecimiento contra *Trypanosoma brucei brucei*

La proliferación se cuantifica mediante la adición de Cell TiterGlo® (Promega®) un ensayo de viabilidad celular luminiscente que mide el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación de la cantidad de ATP celular, que es un indicador de células metabólicamente activas.

Se cultivó la cepa *Trypanosoma brucei brucei* (Lister 427) en medio Hirumi 9 (HMI-9) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 % v/v y suero plus al 10 % v/v. Para la medición de la inhibición de la proliferación celular, los compuestos de ensayo se diluyeron tres veces en serie por duplicado en placas de color blanco de 384 pocillos, dando como resultado 10 diluciones para cada compuesto. Un volumen de 40 µl de cultivo de *T. b. brucei* (10.000 parásitos/ml) se añadió a cada pocillo y las placas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 2 días en una incubadora de CO₂. La inhibición del crecimiento se controló midiendo los niveles de ATP, que se usa como marcador sustituto para el crecimiento. Las unidades relativas de luminiscencia se midieron usando TECAN® M1000 después de 30 min de la adición de 40 µl de Cell TiterGlo®. Se determinaron los valores de CI₅₀ analizando los datos usando el software HELIOS. La CI₅₀ se define como la concentración más baja del compuesto que inhibe el 50 % del crecimiento de la cepa de tipo *T. b. brucei silvestre* en comparación con los controles sin tratar.

La Tabla 3 muestra la eficacia inhibidora de los compuestos (CE₅₀) contra amastigotes axénicos de *L. donovani in vitro* (columna 2); *L. donovani* en macrófagos peritoneales de ratón (columna 3); *T. cruzi* (columna 4); y *T. brucei brucei* (columna 5). Los compuestos de la invención tienen una CE₅₀ que varía de >10 µM a <0,01 µM. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención tienen una CE₅₀ <1 µM, <500 nM, <100 nM o <50 nM.

Tabla 3

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
1	0,0071	n.d.	0,0052	<0,023
2	0,003	0,0044	0,0010	<0,023
3	0,0018	0,0020	0,0016	<0,023
4	0,0013	n.d.	0,0010	<0,023
5	0,0036	n.d.	0,0053	<0,023
6	0,012	n.d.	0,0099	<0,023
7	0,0077	0,004	0,0016	<0,023
8	0,0077	0,0033	0,0045	<0,023
9	0,0087	0,011	0,0098	0,035
10	0,016	0,0078	0,0048	<0,023
11	0,0028	n.d.	0,0010	>50
12	0,041	n.d.	n.d.	<0,023
13	0,071	n.d.	n.d.	<0,023
14	0,012	0,0097	0,0020	<0,023
15	0,013	0,017	0,005	<0,023
16	0,089	n.d.	0,012	n.d.
17	0,064	n.d.	0,016	n.d.
18	0,29	n.d.	0,16	n.d.
19	0,011	0,081	0,011	<0,023
20	0,010	0,037	0,0042	<0,023
21	0,0077	0,0065	0,0017	<0,023

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
22	0,028	21	0,0072	<0,023
23	0,14	0,11	0,078	<0,023
24	0,88	1,0	0,44	0,61
25	0,021	0,047	0,017	<0,023
26	0,0096	n.d.	0,012	<0,023
27	0,033	0,015	0,038	<0,023
28	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
29	0,0082	0,0097	0,011	<0,023
30	0,59	n.d.	n.d.	n.d.
31	0,0062	n.d.	0,0083	<0,023
32	0,012	0,013	0,005	<0,023
33	0,29	0,56	0,72	0,28
34	0,20	0,27	0,16	0,15
35	0,58	0,52	0,38	0,85
36	0,21	0,25	n.d.	n.d.
37	0,023	n.d.	0,026	<0,023
38	0,031	0,033	0,062	0,024
39	0,0024	0,0038	0,0020	<0,023
40	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
41	0,02	n.d.	n.d.	n.d.
42	0,0030	0,006	0,0018	<0,023
43	0,0047	n.d.	0,0052	n.d.
44	0,029	0,032	0,022	n.d.
45	0,04	n.d.	0,028	<0,023
46	0,0084	0,0035	0,0017	<0,023
47	0,023	0,027	0,0028	n.d.
48	0,35	0,33	0,29	0,050
49	25	12	12	3,4
50	0,078	0,10	0,079	<0,023
51	0,015	n.d.	0,019	<0,023
52	0,019	0,011	0,013	<0,023
53	0,0013	0,0020	0,0010	<0,023
54	0,028	n.d.	0,0041	n.d.
55	0,057	0,035	0,0063	n.d.
56	0,24	0,55	n.d.	n.d.
57	0,71	n.d.	0,36	n.d.
58	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
59	0,068	0,021	0,0047	<0,023

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
60	2,0	2,4	0,44	1,3
61	0,24	n.d.	0,052	n.d.
62	0,039	n.d.	0,0051	<0,023
63	0,089	0,09	0,014	n.d.
64	0,0022	0,0039	0,0010	<0,023
65	1,0	1,2	0,96	1,4
66	0,74	0,87	0,15	0,12
67	0,21	0,31	0,042	>50
68	2,2	2,8	0,16	0,51
69	0,17	0,15	0,068	0,04
70	0,14	0,10	0,022	0,038
71	4,8	2,8	1,4	3,0
72	2,1	1,4	0,18	0,42
73	0,10	0,22	0,057	0,037
74	0,76	0,82	0,057	0,11
75	0,20	0,17	0,12	0,17
76	1,1	0,93	0,41	0,48
77	17	n.d.	6,5	8,5
78	0,80	0,87	0,45	0,53
79	3,0	2,4	0,14	0,35
80	0,41	0,41	0,092	0,17
81	3,16	3,6	0,42	0,36
82	0,47	0,31	0,059	0,054
83	0,014	0,0070	0,0073	<0,023
84	2,4	6,9	3,7	2,03
85	1,2	0,75	0,15	0,18
86	0,13	0,12	0,014	<0,023
87	0,062	0,071	0,016	<0,023
88	5,3	3,2	1,8	1,5
89	0,47	0,27	0,032	0,033
90	0,28	0,31	0,14	0,077
91	0,0087	0,0086	0,0041	<0,023
92	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
93	0,034	0,032	0,0070	<0,023
94	0,012	0,0081	0,0018	<0,023
95	0,42	0,35	0,17	0,085
96	0,023	0,021	0,018	<0,023
97	0,012	0,44	0,0088	<0,023

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
98	0,025	0,023	0,015	<0,023
99	0,0013	0,0020	0,0010	>50
100	0,0092	n.d.	0,0042	<0,023
101	0,30	0,31	0,13	0,15
102	0,11	n.d.	0,046	n.d.
103	0,68	0,40	0,15	0,31
104	3,1	2,1	1,2	4,2
105	0,72	0,89	0,43	0,38
106	0,13	0,085	0,061	>50
107	0,22	0,13	0,077	0,088
108	0,0033	0,004	0,0038	<0,023
109	0,074	n.d.	0,015	n.d.
110	0,64	n.d.	0,15	n.d.
111	8,7	n.d.	2,9	10
112	0,016	n.d.	0,0028	<0,023
113	0,037	n.d.	0,00522	n.d.
114	0,31	n.d.	0,045	0,054
115	0,15	n.d.	0,014	<0,023
116	3,1	n.d.	0,88	1,5
117	9,3	n.d.	5,5	13
118	0,69	n.d.	1,1	1,4
119	1,6	n.d.	4,5	13
120	5,2	n.d.	4,3	1,8
121	0,21	n.d.	n.d.	0,12
122	0,015	n.d.	0,0042	n.d.
123	0,0094	0,0089	0,0044	<0,023
124	0,018	n.d.	0,016	n.d.
125	0,044	0,031	0,034	<0,023
126	0,024	0,014	0,014	<0,023
127	0,025	0,017	0,0068	<0,023
128	0,38	0,19	0,14	0,18
129	0,029	0,031	0,015	<0,023
130	0,19	0,16	0,036	0,040
131	0,007	0,0051	0,0052	<0,023
132	0,011	0,007	0,013	<0,023
133	0,012	0,0080	0,0059	<0,023
134	0,023	0,0054	0,02	<0,023
135	0,0046	0,0086	0,0066	<0,023

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
136	0,030	0,019	0,17	<0,023
137	0,0088	0,0060	0,0051	<0,023
138	0,011	0,0057	0,047	<0,023
139	0,74	0,32	3,0	<0,023
140	0,10	0,041	0,023	<0,023
141	0,08	0,012	0,022	<0,023
142	7,8	9,2	11	4,3
143	0,15	0,11	n.d.	<0,023
144	0,023	0,023	0,017	<0,023
145	0,0054	0,0047	0,018	<0,023
146	0,026	0,012	0,085	<0,023
147	0,0061	0,026	0,0048	<0,023
148	0,0081	0,012	0,014	<0,023
149	0,011	0,0079	0,0054	<0,023
150	0,014	0,025	0,021	<0,023
151	0,06	0,013	0,012	<0,023
152	0,0037	0,0053	0,0017	<0,023
153	0,21	27	0,15	0,50
154	0,053	0,078	0,023	0,037
155	0,053	0,022	0,018	<0,023
156	0,0093	n.d.	0,0051	<0,023
157	0,025	0,018	0,013	<0,023
158	0,016	0,016	0,015	<0,023
159	0,013	0,017	0,037	<0,023
160	0,0043	0,0098	0,0051	<0,023
161	0,0077	0,0073	0,0098	<0,023
162	0,007	0,0045	0,0018	<0,023
163	0,0058	0,0041	0,0027	<0,023
164	0,006	0,01	0,0017	<0,023
165	0,010	0,010	0,04	<0,023
166	0,0025	0,0037	0,0017	<0,023
167	0,0029	0,0082	0,0022	<0,023
168	0,0032	0,0082	0,027	<0,023
169	0,010	0,030	0,014	<0,023
170	0,008	0,011	0,0046	<0,023
171	0,0095	0,016	0,047	<0,023
172	0,0067	0,011	0,033	<0,023
173	0,41	0,50	0,14	0,12

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
174	2	2,7	0,72	1,0
175	0,024	0,0081	0,0049	<0,023
176	0,071	0,069	0,0095	n.d.
177	0,027	n.d.	0,055	<0,023
178	0,16	n.d.	1,6	0,036
179	0,41	n.d.	0,043	<0,023
180	0,55	n.d.	3,9	0,038
181	0,025	n.d.	0,82	<0,023
182	0,0076	n.d.	0,0067	<0,023
183	0,012	n.d.	0,055	<0,023
184	0,0073	n.d.	n.d.	<0,023
185	0,2	n.d.	n.d.	<0,023
186	0,46	n.d.	n.d.	0,24
187	0,0013	n.d.	n.d.	<0,023
188	0,0024	n.d.	n.d.	<0,023
189	0,003	n.d.	n.d.	<0,023
190	n.d.	n.d.	n.d.	>50
191	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
192	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
193	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
194	n.d.	n.d.	n.d.	<0,023
195	0,010	0,0064	0,004	<0,023
196	0,076	27	0,012	<0,023
197	0,199	0,013	0,037	0,005
198	0,546	0,049	0,023	0,005
199	0,502	0,021	0,024	0,005
200	0,974	0,007	0,015	0,005
201	0,192	0,004	0,02	0,005
202	0,463	0,01	0,025	0,005
203	0,49	0,009	0,02	0,005
204	0,074	0,004	0,002	0,005
205	0,197	0,011	0,015	0,005
206	0,002	0,013	0,001	0,005
207	1,827	2,062	1,271	1,821
208	0,921	1,918	0,358	0,375
209	25,0	0,381	5,09	6,538
210	0,494	n.d.	0,079	n.d.
211	0,496	0,302	0,072	0,035

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
212	11,31	8,86	1,753	2,027
213	1,561	n.d.	0,363	n.d.
214	4,6	0,658	1,415	1,056
215	4,7	2,975	0,738	0,947
216	3,7	4,67	0,435	0,620
217	14,46	n.d.	4,35	n.d.
218	0,004	0,212	0,038	0,003
219	0,034	n.d.	0,015	0,017
220	0,015	n.d.	0,006	0,042
221	0,003	n.d.	0,001	0,009
222	0,08	n.d.	0,045	0,073
223	0,082	n.d.	0,037	0,064
224	0,111	n.d.	0,046	0,067
225	0,037	n.d.	0,05	0,238
226	0,134	n.d.	0,129	0,343
227	0,03	n.d.	0,011	0,059
228	0,031	n.d.	0,01	0,030
229	25,0	n.d.	15,55	12,500
230	0,037	0,022	0,047	0,005
231	0,034	0,113	0,126	0,006
232	0,012	0,01	0,012	0,005
233	0,013	0,01	0,005	0,004
234	0,027	0,003	0,009	0,005
235	0,011	0,01	0,011	0,005
236	0,264	29,67	20,0	1,463
237	0,016	0,009	0,021	0,005
238	0,025	0,032	0,033	0,005
239	1,761	0,009	0,01	0,005
240	0,579	0,027	0,021	0,005
241	1,191	0,006	0,003	0,005
242	1,972	0,106	0,007	0,013
243	2,105	0,065	0,082	0,005
244	0,55	0,021	0,014	0,005
245	0,311	1,491	0,951	0,062
246	0,535	0,379	2,845	0,396
247	0,04	0,023	0,014	0,005
248	0,117	0,008	0,011	0,005
249	0,864	0,125	0,11	0,005

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
250	0,043	0,01	0,001	0,005
251	0,024	n.d.	0,367	0,005
252	0,183	n.d.	0,022	0,005
253	0,003	n.d.	0,004	0,005
254	0,091	0,673	0,05	0,259
255	0,042	0,028	0,015	0,005
256	0,011	0,038	0,005	0,027
257	0,014	0,007	0,002	0,004
258	0,023	0,039	0,012	0,028
259	0,012	0,016	0,003	0,004
260	0,221	0,224	0,049	0,043
261	0,004	n.d.	0,002	n.d.
262	0,033	n.d.	0,004	n.d.
263	0,012	0,068	0,045	0,010
264	0,357	13,68	0,48	0,384
265	0,003	0,004	0,002	0,001
266	0,008	0,029	0,065	0,005
267	1,713	13,83	9,4	0,081
268	0,084	0,273	0,082	0,116
269	0,019	0,032	0,009	0,020
270	0,233	2,174	1,703	0,079
271	0,12	0,003	0,144	0,388
272	0,131	0,085	0,114	0,351
273	0,027	0,006	0,017	0,045
274	0,002	0,003	0,001	0,001
275	0,003	0,003	0,001	0,001
276	0,029	0,1	0,021	0,033
277	0,04	0,138	0,144	0,082
278	0,007	n.d.	n.d.	0,013
279	0,01	n.d.	0,003	n.d.
280	0,033	0,028	0,048	0,040
281	0,009	0,026	0,015	0,014
282	0,034	0,07	0,04	0,027
283	0,007	0,019	0,005	0,008
284	0,027	0,056	0,015	0,015
285	0,004	0,009	0,003	0,004
286	0,025	0,047	0,014	0,030
287	0,021	0,03	0,021	0,010

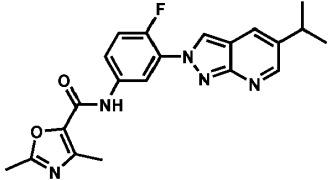
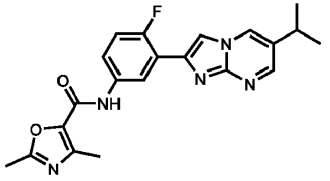
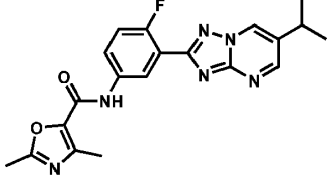
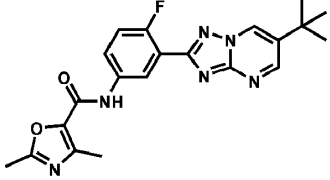
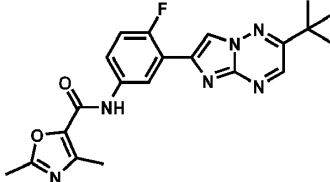
Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
288	0,176	n.d.	n.d.	0,260
289	0,199	n.d.	n.d.	0,208
290	0,007	0,004	0,004	0,004
291	0,01	0,005	0,005	0,005
292	0,005	0,008	0,003	0,005
293	6,82	17,61	1,207	0,167
294	0,004	0,004	0,005	0,005
295	0,292	1,973	4,29	0,038
296	0,216	0,002	0,005	0,005
297	0,105	0,472	0,73	0,005
298	0,014	0,004	0,004	0,004
299	0,029	0,007	0,014	0,005
300	0,022	0,006	0,004	0,003
301	0,073	0,097	0,472	0,008
302	0,118	0,015	0,002	0,005
303	0,49	0,015	0,01	0,005
304	0,004	0,003	0,03	0,005
305	0,11	0,003	0,001	0,005
306	0,09	0,004	0,002	0,005
307	0,281	0,012	0,016	0,005
308	0,568	0,002	0,004	0,005
309	0,001	0,002	0,001	0,005
310	0,002	0,002	0,001	0,005
311	0,058	0,033	0,031	0,027
312	0,003	0,002	0,004	0,033
313	0,001	0,002	0,001	0,005
314	0,242	0,006	0,005	n.d.
315	0,002	0,002	0,001	0,005
316	0,002	0,002	0,001	0,005
317	0,002	0,002	0,001	0,005
318	0,027	0,032	0,013	0,015
319	0,001	n.d.	0,001	0,005
320	0,008	n.d.	0,002	0,005
321	0,018	n.d.	0,011	0,005
322	0,012	n.d.	0,003	0,005
323	0,012	0,113	0,062	0,015
324	0,015	0,045	0,016	0,037
325	0,008	0,05	0,036	0,011

Comp. N.º	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (µM)	CE ₅₀ para <i>L. donovani</i> en macrófagos de ratón (µM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (µM)	CE ₅₀ para <i>T. Brucei</i> (HAT) (µM)
326	0,189	0,761	0,119	0,236
327	0,351	1,205	0,149	0,232
328	0,023	0,16	0,083	0,017
329	0,001	0,002	0,001	0,002
330	0,001	0,002	0,001	0,001
331	0,217	0,91	0,138	0,206
332	0,028	0,075	0,015	0,038
333	0,043	n.d.	0,016	n.d.
334	0,236	1,866	1,459	0,269
335	0,013	0,111	0,47	0,036
336	0,002	0,004	0,001	0,001
337	n.d.	0,013	0,004	0,007
338	0,005	0,002	0,003	0,003
339	1,586	0,31	0,112	0,163
340	0,225	0,087	0,061	0,035
341	0,006	0,033	0,01	0,009
342	0,007	0,024	0,017	0,010
343	0,01	0,032	0,014	0,009
344	0,002	0,005	0,003	0,001
345	0,011	0,033	0,004	0,005
346	0,239	0,155	0,034	0,041
347	0,007	0,015	0,002	0,007
348	0,347	0,963	0,142	0,112
349	0,096	0,102	0,085	0,043
350	0,016	0,058	0,016	0,028
351	0,049	0,024	0,015	0,031
352	0,017	0,031	n.d.	0,039
353	0,005	0,004	n.d.	0,013

La Tabla 4 compara la actividad de un compuesto de Fórmula (I) con compuestos que tienen un núcleo diferente. Los valores de CE₅₀ se obtienen de los ensayos descritos anteriormente a menos que se indique otra cosa.

5 Tabla 4

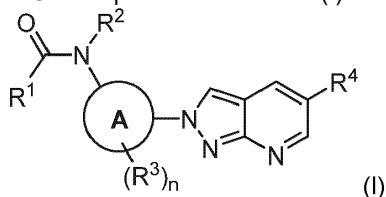
	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (nM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (nM)
	18 nM	15 nM

	CE ₅₀ para amastigotes de <i>L. donovani</i> (nM)	CE ₅₀ para <i>T. cruzi</i> infeccioso de Buckner (nM)
		
	180 nM	48 nM
	210 nM	45 nM
	80 nM	22 nM
	367 nM	57 nM

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente tienen fines ilustrativos únicamente y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y el alcance de la presente solicitud y el alcance de la reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde el Anillo A es fenilo o piridinilo;

R¹ se selecciona de:

(a) alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y cicloalquilo C₃₋₆; y dicho cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄;

(b) alcoxi C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con haloalquilo C₁₋₄;

(c) -NR^{5a}R^{5b} en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o R^{5a} y R^{5b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo B espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

en donde el anillo B es cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo;

(d) cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico, cicloalqueno C₃₋₆ o espiropentilo; cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

(e) fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R² y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno o halógeno, y n es 0 o 1; y

R⁴ se selecciona de

(a) hidrógeno;

(b) halógeno;

(c) haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con cicloalquilo C₃₋₆; y dicho cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄;

(d) -NR^{6a}R^{6b} en donde R^{6a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R^{6b} es hidrógeno, alcóxicarbonilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con alcoxi C₁₋₄; o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo;

en donde el heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, oxo, 1,1-dioxo, -C(O)-OR⁷ o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; o dos sustituyentes en el mismo o en diferentes átomos de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo C espiro, con puente o condensado unido al heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

en donde el Anillo C se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S como átomos de anillo; y está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y oxo;

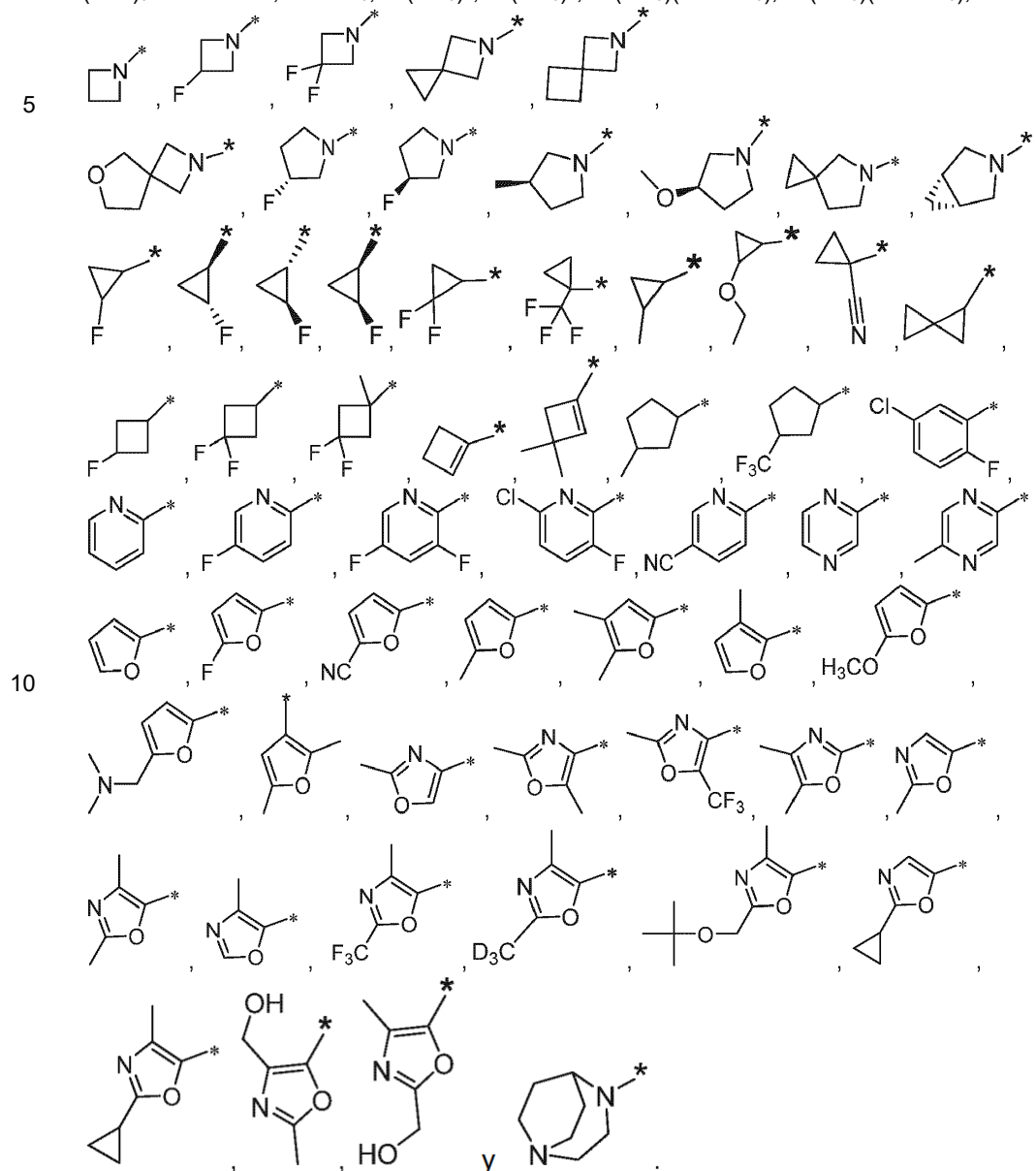
(e) cicloalquilo C₃₋₆;

(f) heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; y está sin sustituir o sustituido con -C(O)OR⁸, -C(O)R⁸ en donde R⁸ es alquilo C₁₋₄ y aril-alquilo C₁₋₄ que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes halo; y

(g) heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S como átomos de anillo; que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆.

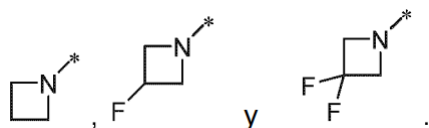
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el Anillo A es fenilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de $-(CH_2)_{1-3}CF_3$, $-(CH_2)-CH(CH_3)-CF_3$, $-(CH_2)-C(CH_3)_3$, $-O(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_{0-2}$ -ciclobutilo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CF_3)$,



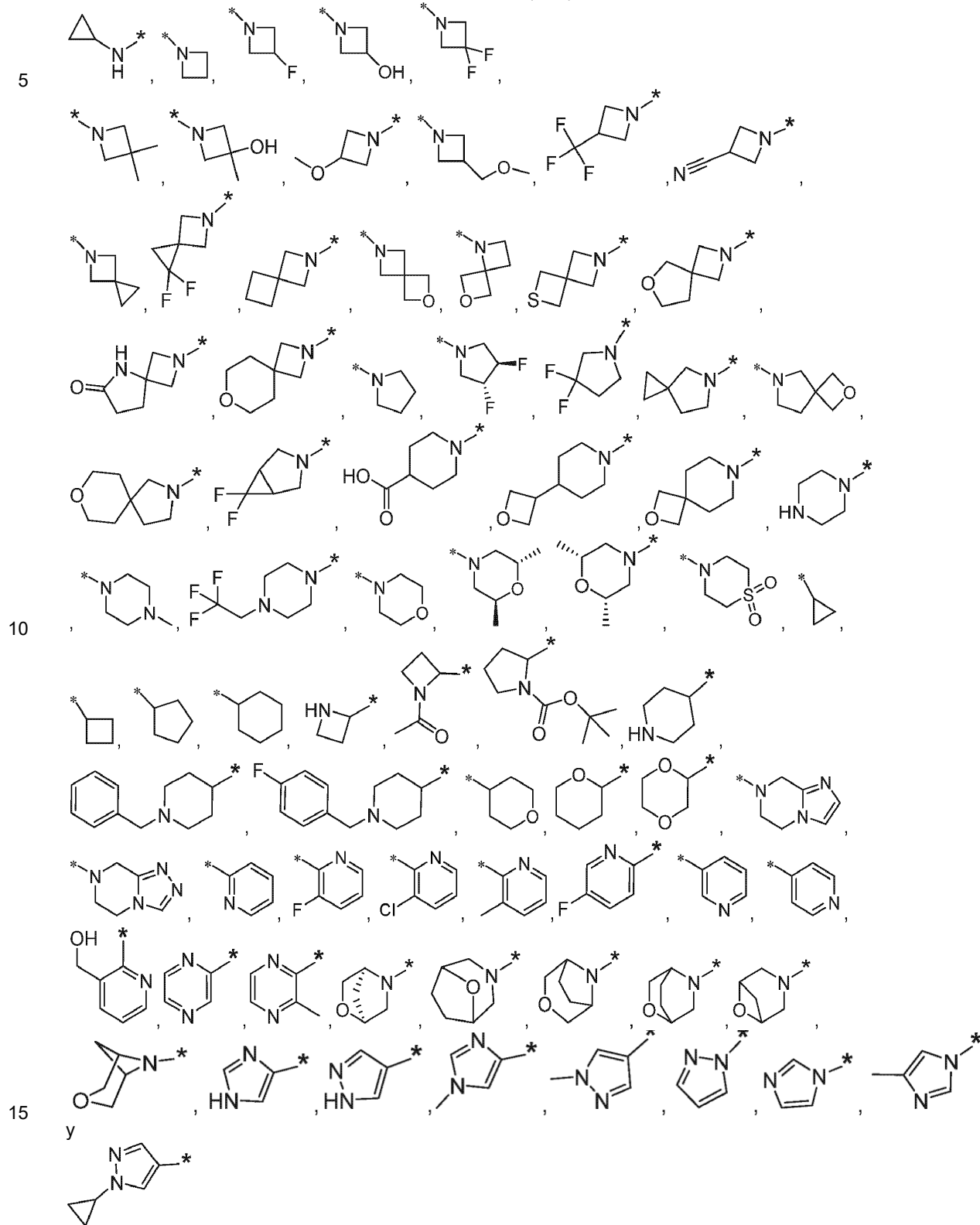
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es azetidino, que está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} ; o dos sustituyentes en el mismo átomo de anillo del azetidino, junto con el átomo de anillo al que ambos están unidos, forman un espiro ciclopropilo o espiro tetrahidrofuranilo unido al anillo de azetidino.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de

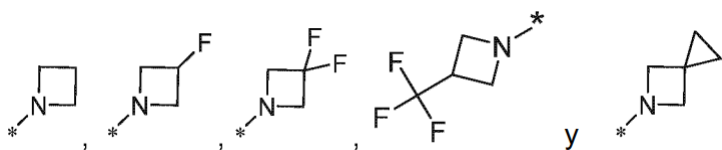


6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halo y n es 1.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de hidrógeno, cloro, bromo, metilo, iso-propilo, $-(CH_2)_{1-2}CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_{0-1}FC_3$, $-NH-(CH_2)_{0-1}CH_3$, $-N-(CD_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-CH(CH_3)_2$, $-NH-(CH_2)-CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$,



8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

- N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclohexil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida;
 N-(3-{5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida;

- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida;
 5 N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilpirazina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilciclopentano-1-carboxamida;
 10 5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}acetamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carboxamida;
 15 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetilfurano-3-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 20 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metiloxolano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 2-[(terc-butoxi)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 25 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 30 6-cloro-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}piridina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida;
 5-cloro-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}benzamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
 N-(3-[5-ciclopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida;
 35 N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(3-[5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(pentan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 40 N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(3-[5-ciclobutil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 45 N-{3-[5-(2,2-dimetilpropil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-(3-[5-terc-butil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{3-[5-(butan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{3-[5-(ciclobutilmetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 50 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilbutil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metilfurano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-5-metoxifurano-2-carboxamida;
 5-[(dimetilamino)metil]-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 55 5-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 5-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4,5-dimetilfurano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilfurano-2-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-1-metilciclobutano-1-carboxamida;
 60 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclobutano-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{2-[2-fluoro-5-(furano-2-amido)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbamato de propan-2-ilo;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 65 N-(3-[5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;

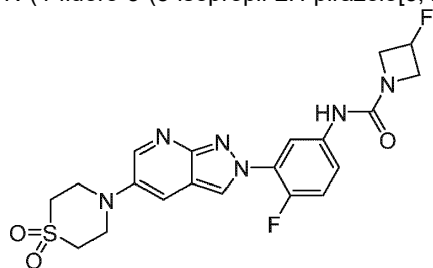
N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida;
 5 N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)furano-2-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 10 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 N-[2-(2-fluoro-5-[(3R)-3-fluoropirrolidina-1-carbonil]amino)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de
 propan-2-ilo;
 N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(2-{5-[(azetidina-1-carbonil]amino)-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de propan-2-ilo;
 15 N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 1-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-metilurea;
 1-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-dimetilurea;
 20 N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-(2-{5-[(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil]amino)-2-fluorofenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de
 propan-2-ilo;
 N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 25 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 (3R)-N-(3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida
 N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}furano-2-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 30 N-{4-fluoro-3-[5-(metilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{3-[5-(azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 35 N-{4-fluoro-3-[5-(morfolin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-(2-{5-(dimetil-1,3-oxazol-5-amido)-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de propan-2-ilo;
 N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 40 N-{4-fluoro-3-[5-(pirrolidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 45 N-(2-{2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil]amino)fenil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbamato de propan-2-
 ilo;
 N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-
 50 carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-
 il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 4,4,4-trifluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}butanamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo;
 55 N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 N-(3-{5-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-
 carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 60 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-
 carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-{2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-
 65 carboxamida;

3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(2-metoxietil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(piridin-3-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(metoximetil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}furano-2-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(2-metilpropil)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(etilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[(propan-2-il)amino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-[3-(5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
 5-ciano-N-(4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)furano-2-carboxamida;
 2-etoxi-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclobutanocarboxamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-2-metilciclopropano-1-carboxamida;
 3,3,3-trifluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)propanamida;
 4,4,4-trifluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-metilbutanamida;
 5,5,5-trifluoro-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)pentanamida;
 3-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)propanamida;
 2-ciclobutil-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)acetamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3,3-dimetilbutanamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclobut-1-eno-1-carboxamida;
 1-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3,3-bis(²H₃)metilurea;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxamida;
 (3R)-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida;
 (1R,5S)-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida;
 3-etil-1-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-metilurea;
 (3R)-N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxamida;
 1-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea;
 1-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-3,3-dimetilurea;
 N-(4-fluoro-3-[5-(propan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxamida;
 N-(3-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-{6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(metoximetil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)azetidina-1-carboxamida;
 N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-{5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;

- 3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
ácido 1-(2-{2-fluoro-5-[(3-fluoroazetidina-1-carbonil)amino]fenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piperidina-4-carboxílico;
- 5 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
- 10 3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-{5-azaespiro[2.4]heptan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-{5-azaespiro[2.4]heptan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxamida;
- 15 N-[3-(5-{2-azaespiro[3.3]heptan-2-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxo-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
- 20 N-[4-fluoro-3-(5-{6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]-6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxamida;
2-(2-{5-[(azetidina-1-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 25 3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-(ciclopropilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-[4-fluoro-3-{5-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
- 30 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-(3-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida;
- 35 N-[3-(5-(3,3-dimetilazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
(1S,2R)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]azetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
- 40 (3R)-N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxamida;
N-[3-(5-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- 45 N-[3-(5-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-[4-fluoro-3-(5-{3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-(azetidina-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
- 50 N-[3-(5-(3-cianoazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
N-[3-(5-(1-acetilazetidina-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
(1S,2R)-N-[3-(5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
- 55 (1R,2S)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclopropano-1-carboxamida;
3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(piperazin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
(1R,2S)-N-[3-(5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
- 60 (1R,2S)-N-[3-(5-{5-azaespiro[2.3]hexan-5-il})-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil]-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1S,2R)-2-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)azetidina-1-carboxamida;
(3R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-{5-[3-(trifluorometil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)pirrolidina-1-carboxamida;
- 65 N-(3-{5-cloro-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;

- N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(²H₃)metil-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
- 5 N-(4-fluoro-3-[5-[3-(trifluorometil)azetidina-1-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
- N-{2-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida;
- 3,3-difluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida;
- 10 N-[2-(5-[5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il]azetidina-1-carboxamida;
- N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- N-{4-cloro-3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{4-cloro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-[3-(5-[5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-clorofenil]azetidina-1-carboxamida;
- 15 N-[3-(5-[5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(oxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(1,4-dioxan-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 20 N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(pirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(1-benzilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 25 N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
- (3R)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 30 (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
- 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-{1-[(4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 35 N-{3-[5-[bis(²H₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-[bis(²H₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
- (3R)-N-{3-[5-[bis(²H₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
- 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 40 N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpirazin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-[bis(²H₃)metilamino]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- 45 N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}azetidina-1-carboxamida;
- (3R)-N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
- (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-pirazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 50 N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- (3R)-3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3,3-difluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 55 N-{3-[5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoroazetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 3-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- 60 N-{4-fluoro-3-[5-(5-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
- N-{3-[5-(dimetilamino)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxamida;
- N-{3-[5-(3-cloropiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}ciclopropanocarboxamida;
- N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-{5-[3-(hidroximetil)piridin-2-il]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}fenil)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirrolidina-1-carboxamida; N-[3-(5-{5-
 5 azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}pirrolidina-1-carboxamida;
 (1R,2S)-N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-4-fluorofenil}-2-fluorociclopropano-1-
 carboxamida;
 (3R)-N-(2-{5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il}piridin-4-il)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
 N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida;
 3-fluoro-N-{2-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]piridin-4-il}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}azetidina-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}pirazina-2-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}espiro[2.2]pentano-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-eno-1-carboxamida;
 1-ciano-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 (1S,2S)-2-fluoro-N-{4-fluoro-3-[5-(piridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 N-{4-fluoro-3-[5-(3-metilpiridin-2-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]fenil}-3,3-dimetilciclobut-1-eno-1-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(5-isopropil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
 N-(3-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida; y
 3-(2-(5-bromo-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)-1,1-dimetilurea.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(5-(3-(trifluorometil)azetidina-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-(3-(5-(5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-(2-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente.

15. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, o la combinación de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de leishmaniasis, enfermedades de Chagas y tripanosomiasis africana humana.

17. El compuesto para el uso, la composición farmacéutica para el uso o la combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha enfermedad es la leishmaniasis seleccionada de leishmaniasis visceral y leishmaniasis cutánea.

18. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde uno o más agentes terapéuticamente activos se seleccionan de estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina.

19. El compuesto para el uso, la composición farmacéutica para el uso o la combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha enfermedad es la enfermedad de Chagas, y en donde, en la combinación para el uso, el uno o más agentes terapéuticamente activos se seleccionan de benznidazol, nifurtimox y anfotericina.
- 5 20. El compuesto para el uso, la composición farmacéutica para el uso o la combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha enfermedad es la tripanosomiasis africana humana; y en donde, en la combinación para el uso, el uno o más agentes terapéuticamente activos se seleccionan de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina y nifurtimox.
- 10 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.