PIRAZOLO[3,4-b]PIRIDIN-6-CARBOXAMIDAS N-SULFONILADAS Y MÉTODO DE USO

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/239,647, presentada el 9 de octubre de 2015 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 62/309,794, presentada el 17 de marzo de 2016, ambas se incorporan en el presente documento a modo de referencia para todos los fines.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a compuestos que son moduladores de la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por CFTR. Adicionalmente, la invención se refiere a composiciones que contienen compuestos de la invención y a procesos para su preparación.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA

Los transportadores de casete de unión a ATP (“ABC”, por las siglas del inglés *ATP-Binding Cassette*) son una familia de proteínas transportadoras de membrana homólogas que regulan el transporte de una amplia variedad de agentes farmacológicos (por ejemplo, fármacos, xenobióticos, aniones, etc.) que se unen a y usan adenosín trifosfato (ATP) para sus actividades específicas. Se descubrió que algunos de estos transportadores defendían las

células cancerosas malignas contra agentes quimioterapéuticos, actuando como proteínas de multirresistencia (como la glucoproteína MDR1-P o la proteína de multirresistencia, MRP 1). Hasta la fecha, se han identificado 48 transportadores ABC, agrupados en 7 familias basándose en su identidad de secuencia y función.

Los transportadores ABC proporcionan protección contra compuestos ambientales perjudiciales regulando una diversidad de papeles fisiológicos importantes dentro del cuerpo, y por lo tanto representan importantes diana farmacológicas potenciales para el tratamiento de enfermedades asociadas con defectos del transportador, transporte de fármacos celulares hacia fuera y otras enfermedades en las que la modulación de la actividad de los transportadores ABC puede ser beneficiosa.

El canal aniónico mediado por AMPc/ATP, CFTR, es un miembro de la familia de transportadores ABC habitualmente asociado con enfermedades, que se expresa en una diversidad de tipos celulares, incluyendo células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. La actividad de la CFTR en las células epiteliales es esencial para el mantenimiento del transporte de electrolitos a través del cuerpo, incluyendo el tejido respiratorio y digestivo (Quinton, P.M., 1990. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4, 2709–2717).

El gen que codifica la CFTR se ha identificado y secuenciado (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080). CFTR comprende aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína compuesta de una repetición en tándem de dominios transmembrana, que contiene cada uno seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. El par de dominios transmembrana está unido por un dominio (R) regulador, polar, grande, con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

La fibrosis quística (FQ) la causa un defecto en este gen que induce mutaciones en la CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más común en los seres humanos y afecta a aproximadamente el 0,04 % de los individuos blancos (Bobadilla, J.L., Macek, M., Jr, Fine, J.P., Farrell, P.M., 2002. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19, 575–606. doi:10.1002/humu.10041), por ejemplo, en los Estados Unidos, aproximadamente uno de cada 2,500 lactantes está afectado, y hasta 10 millones de personas llevan una única copia del gen defectuoso sin aparentes síntomas de enfermedad; además, los sujetos que portan una única copia del gen presentan una elevada resistencia al cólera y a la deshidratación que es resultado de la diarrea. Este

efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen de FQ dentro de la población.

Por el contrario, los individuos con dos copias del gen asociado a la FQ padecen los efectos debilitantes y letales de FQ, incluyendo infecciones crónicas de pulmón.

En pacientes de fibrosis quística, las mutaciones en la CFTR del epitelio respiratorio endógeno no confieren permeabilidad de cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en el pulmón y otros tejidos, por lo que lleva a una secreción apical de aniones y disrupciones del transporte de iones y fluidos. Esta reducción en el transporte de aniones provoca una mayor acumulación de moco y agente patógeno en el pulmón lo que desencadena infecciones microbianas que en última instancia provocan la muerte a enfermos de FQ.

Además de enfermedad respiratoria, los enfermos de FQ también padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que dan como resultado la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística padecen fertilidad reducida, mientras que los hombres con fibrosis quística son estériles.

Se han identificado una variedad de enfermedades que provocan mutaciones a través del análisis de secuencia del gen de CFTR de los cromosomas de FQ (Kerem, B., Rommens, J.M., Buchanan, J.A., Markiewicz, D., Cox, T.K., Chakravarti, A., Buchwald, M., Tsui, L.C., 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245, 1073–1080). F508delCFTR, la mutación de

QF más común (presente en al menos 1 alelo en ~90 % de los enfermos de FQ) y que aparece en aproximadamente 70 % de los casos de fibrosis quística, contiene una supresión de un único aminoácido de fenilalanina 508. Esta supresión evita que la proteína naciente se pliegue correctamente, dicha proteína a su vez no puede salir del retículo endoplásmico (RE) y viajar a la membrana plasmática, y después se degrada rápidamente. Como resultado, el número de canales presentes en la membrana es bastante menor que en células que expresan CFTR de tipo silvestre. Además de transporte alterado, la mutación da como resultado apertura de canal defectuosa. De hecho, incluso si a ΔF508-CFTR se le permite alcanzar la membrana plasmática celular mediante rescate a baja temperatura (27 °C) donde puede funcionar como un canal de cloruro activado por AMPc, su actividad disminuye de manera significativa en comparación con la CFTR-TS (Pasyk, E.A., Foskett, J.K., 1995. Mutant (ΔF508) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl^- Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270, 12347–12350).

También se han identificado otras mutaciones con menor incidencia que alteran la regulación del canal o la conductancia del canal. En el caso de los mutantes de regulación del canal, la proteína mutada de transporta y localiza de forma apropiada a la membrana plasmática pero no puede activarse o no puede actuar como un canal de cloruro (por ejemplo mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro de los dominios de unión a nucleótidos),

son ejemplos de estas mutaciones G551D, G178R y G1349D. Las mutaciones que afectan a la conductancia del cloruro tienen una proteína CFTR que se transporta correctamente a la membrana celular pero que genera flujo de cloruro reducido (por ejemplo mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio transmembrana), son ejemplos de estas mutaciones R117H y R334W.

Además de fibrosis quística, la modulación de la actividad de CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), xeroftalmia y síndrome de Sjogren.

La EPOC caracteriza por una limitación del flujo de aire progresiva e irreversible, que se debe a la hipersecreción de moco, bronquiolitis y enfisema. Un tratamiento potencial de la hipersecreción de moco y alteración de la eliminación mucociliar que es habitual en EPOC podría consistir en el uso de activadores de CFTR mutante o de tipo silvestre. En particular, el aumento de la secreción de aniones a través de CFTR puede facilitar el transporte de fluidos al líquido superficial de las vías respiratorias para hidratar el moco y optimizar la viscosidad del fluido periciliar. La eliminación mucociliar potenciada resultante ayudaría a reducir los síntomas asociados con EPOC.

La xeroftalmia se caracteriza por una reducción en la producción de lágrima y perfiles anómalos de lípidos, proteínas y mucina de la película lacrimal. Muchos factores pueden provocar el

síndrome del ojo seco, algunos de ellos incluyen la edad, artritis, cirugía ocular LASIK, quemaduras químicas/térmicas, medicamentos, alergias y enfermedades tales como fibrosis quística y el síndrome de Sjogrens. El aumento de la secreción de aniones mediante CFTR podría potenciar el transporte de fluidos de las células endoteliales corneanas y glándulas secretoras que rodean el ojo, y con el tiempo mejoran la hidratación corneana, ayudando de este modo a aliviar los síntomas asociados a la xeroftalmia. El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario daña las glándulas productoras de humedad por todo el cuerpo, incluyendo el ojo, la boca, la piel, el tejido respiratorio, el hígado, la vagina y el intestino. Los síntomas consiguientes incluyen sequedad del ojo, la boca y la vagina, así como enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjogren también se asocia con la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la esclerosis sistémica y la polimiositis/dermatomiositis. Se cree que la causa de la enfermedad está en el transporte defectuoso de proteínas, para el que las opciones de tratamiento están limitadas. Como consecuencia, la modulación de la actividad de la CFTR puede ayudar a hidratar los diversos órganos y ayuda a aliviar los síntomas asociados.

Además de la FQ, el tráfico de proteínas defectuosas inducido por la ΔF508-CFTR ha demostrado ser la base subyacente de un amplio rango de otras enfermedades, en particular, enfermedades en las que el funcionamiento defectuoso del retículo endoplásmico (RE) puede o bien evitar que la proteína CFTR salga de la célula y/o que

la proteína mal plegada se degrade (Morello, J.-P., Bouvier, M., Petäjä-Repo, U.E., Bichet, D.G., 2000. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21, 466–469. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastry, B.S., 2003. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem. Int. 43, 1–7. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A.P., 2012. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4, 329–345. doi:10.4155/fmc.12.1).

Una serie de enfermedades genéticas se asocian con un procesamiento de RE defectuoso equivalente al defecto observado con la CFTR en FQ tal como glicanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario (α-l-antitripsina (variante PiZ)), hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta (procolágeno de tipo I, II o IV), hipofibrinogenemia hereditaria (fibrinógeno), deficiencia de ACT (α-l-antiquimiotripsina), diabetes insípida (DI), DI neurofisal (receptor N2 de hormona vasopresina), DI nefrogénica (acuaporina II), síndrome de Charcot-Marie-Tooth (proteína de mielina periférica 22), enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer (APP y presenilinas), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, diversos trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebelar de tipo I, atrofia

muscular espinal y bulbar, palidoluisiana dentatorubal y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes tales como la enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob (defecto en el procesamiento de proteínas priónicas), enfermedad de Fabry (α-galactosidasa A lisosómica), síndrome de Straussler-Scheinker, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome del ojo seco y síndrome de Sjogren.

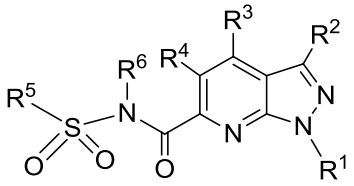
Además de la regulación positiva de la actividad de CFTR, la reducción de la secreción de aniones por moduladores de CFTR puede ser beneficiosa para el tratamiento de diarreas secretoras, en las que el transporte de agua epitelial está drásticamente aumentado como resultado del transporte de cloruro activado por secretagogo. El mecanismo implica el aumento de AMPc y la estimulación de CFTR.

Independientemente de la causa, el transporte excesivo de cloruro se ha visto en todas las diarreas y traer como resultado deshidratación, acidosis, alteración del crecimiento y la muerte. Las diarreas agudas y crónicas siguen siendo un problema médico importante en todo el mundo, y son un factor significativo en la malnutrición, que lleva a la muerte en niños de menos de cinco años de edad (5,000,000 muertes al año). Además, en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EII) y/o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la diarrea es una afección peligrosa.

En consecuencia, existe la necesidad de compuestos nuevos capaces de modular CFTR. En particular, la presente invención desvela compuestos que pueden actuar como moduladores de CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística administrando los compuestos de la invención.

COMPENDIO

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 es G^{1A}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con un G^{1A};

G^{1A}, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, heterociclo monocíclico de 4-7 miembros, heterociclo bicíclico condensado de 5-11 miembros o cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; en donde cada G^{1A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^{1a} y G^{1B};

G^{1B}, en cada caso, es independientemente heterociclo monocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{1b} seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, alquenilo C_2-C_4, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-OR^{2xa}$, $-N(R^{2xa})(R^{2xb})$ o G^{2A};

R^{2xa}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o G^{2B};

R^{2xb} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

G^{2A} y G^{2B} son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; en donde G^{2A} y G^{2B} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

R^3 es G^{3A}, $-G^{3B}$-L^1-G^{3C}, $-G^{3B}$-L^3-G^{3C}-G^{3E}, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{3D}, $–OR^{3a}$ o $-N(R^{3a})(R^{3b})$;

R^{3a}, en cada caso, es independientemente G^{3D}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en G^{3D}, $-OR^{3xa}$ y $-N(R^{3xb})_2$;

R^{3xa} y R^{3xb}, en cada caso, cada uno es independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o G^{3D};

R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

L^1 es un enlace, alquilenilo C_1-C_6, (alquilenil C_1-C_6)$_r$-L^2-(alquilenil C_1-C_6)$_s$ u O-(alquilenil C_1-C_6)-C(O), en donde el extremo izquierdo del resto L^1 está unido a G^{3B};

L^2 es O, $N(R^x)$, C(O), $N(R^x)C(O)$ o $C(O)N(R^x)$; en donde cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

L^3 es un enlace o alquilenilo C_1-C_6;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

G^{3A}, G^{3B} y G^{3C} son cada uno independientemente cicloalquilo C_3-C_{11}, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros; en donde G^{3A}, G^{3B} y G^{3C} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente;

G^{3D}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo monocíclico C_3-C_8, heterociclo monocíclico de 4-7 miembros, un heterociclo bicíclico condensado de 5-11 miembros o un espiro heterociclo de 5-11 miembros; en donde cada G^{3D} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^e y G^{3E};

G^{3E}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo monocíclico C_3-C_8 o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde cada G^{3E} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

R^5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-OR^{5dx}$ o G^{5A}; en donde el alquilo C_1-C_6 y el haloalquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo

que consiste en G^{5A}, -CN, $-N_3$, $-OR^{5ax}$, $-S(O)_2R^{5ax}$, $-S(O)_2N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, $-C(O)R^{5ax}$, $-C(O)OR^{5ax}$, $-C(O)N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$ y $-C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$;

R^{5ax} y R^{5bx}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-OR^{5ex}$, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^{5ex}, G^{5A} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5A};

R^{5cx}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, G^{5A} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5A};

R^{5dx} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R^{5ex} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

G^{5A}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo C_3-C_{11}, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros; en donde cada G^{5A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{5a} seleccionados independientemente;

R^{5a}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, G^{5B}, -CN, NO_2, $-OR^b$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)N(R^d)_2$, $-SR^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2N(R^d)_2$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)N(R^d)_2$, $-C(O)N(R^d)S(O)_2R^c$, $-N(R^d)_2$, $-N(R^d)C(O)R^c$, $-N(R^d)S(O)_2R^c$, $-N(R^d)C(O)O(R^b)$, $-N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, $-N(R^d)S(O)_2N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B}, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^b, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^b, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-

$C(O)N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^d)S(O)_2R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)S(O)_2R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)O(R^c)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)S(O)_2N(R^d)_2$;

R^b y R^d, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo, G^{5B} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B};

R^c, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo, G^{5B} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B};

G^{5B}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo monocíclico C_3-C_6, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde cada G^{5B} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{5b} seleccionados independientemente;

R^e, en cada caso, es independientemente alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -CN, $-N_3$, NO_2, $-OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)NR^fR^h$, $-SR^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^h$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^h$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^f$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N(R^h)C(O)O(R^g)$, $-N(R^h)C(O)NR^fR^h$ o $-N(R^h)S(O)_2NR^fR^h$; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO_2, $-OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)NR^fR^h$, $-SR^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^h$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^h$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^f$, $-N(R^f)_2$, -

$N(R^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N(R^h)C(O)O(R^g)$, $-N(R^h)C(O)NR^fR^h$ y $-N(R^h)S(O)_2NR^fR^h$;

R^f, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$;

R^g, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$;

R^h, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{5b}, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, -CN, -NO_2, -OR^m, -$OC(O)R^n$, -$OC(O)N(R^m)_2$, -SR^m, -$S(O)_2R^m$, -$S(O)_2N(R^m)_2$, -$C(O)R^m$, -$C(O)OR^m$, -C(O)O(bencilo), -$C(O)N(R^m)_2$, -$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -$N(R^m)_2$, -$N(R^m)$(alcoxialquilo), -N(alcoxialquilo)$_2$, -$N(R^m)C(O)R^n$, -$N(R^m)S(O)_2R^n$, -$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$, -$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^n)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^n)_2$;

R^m, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R^n, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; o

R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o -$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I); y

R^z es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la divulgación y un

portador farmacéutico. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, de forma típica como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística. En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente más ingredientes terapéuticamente activos para su uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo es un agente para el tratamiento de la fibrosis quística.

Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento desvelados en el presente documento, son farmacéuticamente aceptables como se preparan y usan.

Otro aspecto más de la invención se refiere a un método para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la actividad del regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística en mamíferos. Más particularmente, el método es útil para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la fibrosis quística, el síndrome de Sjögren, la insuficiencia pancreática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica. En consecuencia, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como medicamento para

tratar o prevenir una enfermedad modulada por el regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística.

Se describen además en la presente los compuestos, los métodos para fabricar los compuestos, y los métodos para tratar o prevenir dolencias y trastornos mediante la administración de los compuestos.

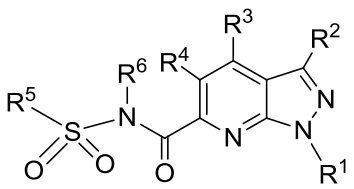
En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de fibrosis quística provocada por mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéutico adecuado para su uso en medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de fibrosis quística.

Estos y otros objetos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No debe considerarse que estos objetos restringen el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describen compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 se han definido anteriormente en el Compendio de la Invención y se definen más adelante en la Descripción Detallada. Además, también se describen composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos usando tales compuestos y composiciones.

Los compuestos incluidos en el presente documento pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas en el presente documento. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes se permiten solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

DEFINICIONES

Cabe señalar que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretendidas, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un solo compuesto, así como uno o más de los compuestos iguales o diferentes; la referencia a "un vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un solo vehículo farmacéuticamente aceptable, así como uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y similares.

Los siguientes términos, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, tienen el significado que se indica:

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alquenilo C_2-C_6" significa un grupo alquenilo que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquenilo C_2-C_6 incluyen buta-1,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo C_1-C_6, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_1-C_6, como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de alcoxialquilo incluyen *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un resto alquilo se indica mediante el sufijo "C_x-C_y", en donde x es el

mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "alquilo C_1-C_3" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo. Las expresiones "alquilo", "alquilo C_1-C_6", "alquilo C_1-C_4" y "alquilo C_1-C_3" usadas en el presente documento están sin sustituir, a menos que se indique otra cosa.

El término "alquileno" o "alquilenilo" significa un radical divalente obtenido a partir de una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_6) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono (alquilenilo C_1-C_3) o de 2 a 6 átomos de carbono (alquilenilo C_2-C_6). Los ejemplos de alquilenilo C_1-C_6 incluyen, pero sin limitación, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ $CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

La expresión "alquinilo C_2-C_6", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene

al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo C_2-C_6 incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

La expresión "cicloalquilo C_3-C_{11}", como se usa en el presente documento, significa un radical de anillo de hidrocarburo que contiene 3-11 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El grupo cicloalquilo C_3-C_{11} puede ser de un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (policíclico o bicíclico). Los grupos cicloalquilo monocíclicos contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo C_3-C_8 monocíclico) e incluso más típicamente 3-6 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo C_3-C_6 monocíclico). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos contienen dos o más anillos y los cicloalquilos bicíclicos contienen dos anillos. En determinadas realizaciones, los grupos cicloalquilo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos cicloalquilo policíclicos y cicloalquilo bicíclicos pueden estar en una orientación puenteada, condensada o espiro, o combinaciones de las mismos. En un cicloalquilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es espiro[4.5]decano. En un cicloalquilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de cicloalquilos puenteados incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo,

biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo y biciclo[4.2.1]nonilo, triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo (octahidro-2,5-metanopentalenilo o noradamantilo), triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decilo (adamantilo) y triciclo[4.3.1.$1^{3,8}$]undecilo (homoadamantilo). En un cicloalquilo de anillo condensado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de cicloalquilo de anillo condensado incluyen, pero sin limitación, decalina (decahidronaftilo) y biciclo[2.2.0]octilo.

La expresión "cicloalquenilo monocíclico C_4-C_7", como se usa en el presente documento, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, significa Cl, Br, I y F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. La expresión "haloalquilo C_1-C_6" significa un grupo alquilo C_1-C_6, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. La expresión "haloalquilo C_1-C_3" significa un grupo alquilo C_1-C_3, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-

trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo. Las expresiones "haloalquilo," "haloalquilo C_1-C_6" y "haloalquilo C_1-C_3" usadas en el presente documento están sin sustituir, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "heterociclo de 4-11 miembros", como se usa en el presente documento, significa un radical de anillo de hidrocarburo de 4-11 átomos de carbono en el anillo, en donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterociclo de 4-11 miembros puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclico o policíclico). En determinadas realizaciones, el heterociclo monocíclico es un anillo hidrocarburo de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde al menos un átomo del anillo de carbono está reemplazado por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. En determinadas realizaciones, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de 4-7 miembros en donde al menos un átomo del anillo de carbono está reemplazado por uno o más heteroátomos. Un heterociclo monocíclico de cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. Un heterociclo monocíclico de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de

cinco miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Un heterociclo monocíclico de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen 1,6-dihidropiridazinilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tioxanilo y tritianilo. Los heterociclos monocíclicos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, 1,4-diazepanilo, dihidropiranilo, 1,6-dihidropiridazinilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo,

isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazepanilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y tritianilo. Los grupos de heterociclo policíclicos contienen dos o más anillos y los heterociclos bicíclicos contienen dos anillos. En determinadas realizaciones, los grupos de heterociclo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos de heterociclo policíclicos y los bicíclicos pueden estar en una orientación puenteada, condensada o espiro, o combinaciones de las mismas. En u heterociclo espirocíclico, un átomo de carbono es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos no limitantes del heterociclo espirocíclico incluyen 2-azaespiro[3.3]heptilo, 5-azaespiro[2.4]heptilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 2-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[3.4]octilo, 3-azaespiro[5.5]undecilo, 5-azaespiro[3.4]octilo, 2-oxaspiro[3.3]heptilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octilo, 6-azaespiro[3.4]octilo, 7-azaespiro[3.5]nonilo, 8-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonilo, 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo, 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 8-oxa-1-azaespiro[4.5]decilo, 8-oxa-2-

azaespiro[4.5]decilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decilo. En un heterociclo de anillo condensado, los anillos comparten un enlace común. Son ejemplos de heterociclos bicíclicos condensados, un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado a un grupo fenilo o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado a un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado a un cicloalquenilo monocíclico C_4-C_7 o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado a un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos de heterocíclos bicíclicos condensados incluyen, pero sin limitación, 1,3-benzodioxolilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, indolinilo, decahidropirrolo[3,4-*b*]azepinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, 2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, hexahidropirano[3,4-*b*][1,4]oxazin-1(5*H*)-ilo, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1*H*)-ilo, hexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazinilo, octahidropirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazinilo, octahidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo y octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo. En un heterociclo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen, pero sin limitación, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo y 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptilo), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo,

octahidro-2,5-epoxipentaleno, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octilo, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decano). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos de heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

La expresión "heteroarilo de 5-11 miembros", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o uno de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros incluyen, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6, o un heteroarilo monocíclico condensado a cicloalquenilo monocíclico C_4-C_7, o un heteroarilo

monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, 2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado y puede estar opcionalmente cuaternizado.

El fenilo, los cicloalquilos, los cicloalquenilos, los heterociclos y los heteroarilos, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique otra cosa; y están unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillos.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, significa un nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, significa un grupo =O.

El término "radiomarca" significa un compuesto de la invención en el que al menos uno de los átomos es un átomo radioactivo o un isótopo radioactivo, en donde el átomo o isótopo radioactivo emite

espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de dichos átomos radioactivos incluyen, aunque no de forma limitativa, ^{3}H (tritio), ^{14}C, ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I, y ^{125}I.

Un resto se describe como "sustituido" cuando un radical distinto de nitrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno de cualquier átomo sustituible del resto. Por lo tanto, por ejemplo, un resto de heterociclo sustituido es un resto de heterociclo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno en el heterociclo. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un resto, cada radical distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique otra cosa).

Si un resto se describe como que está "opcionalmente sustituido", el resto puede estar tanto (1) no sustituido como (2) sustituido. Si un resto se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, entonces dicho resto puede estar tanto (1) no sustituido; como (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el resto, el que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, si un resto se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el

heteroarilo. Para ilustrar esto, el tetrazolilo (que tiene solamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical diferente de hidrógeno. Para ilustrar esto aún más, si un nitrógeno de una amina se describe como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales diferentes de hidrógeno, entonces un nitrógeno de una amina primaria estaría opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales diferentes de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de una amina secundaria estaría opcionalmente sustituido con hasta solamente 1 radical diferente de hidrógeno.

Las expresiones “tratar”, “que trata(n)” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes. En ciertas realizaciones, tratar”, “que trata(n)” y “tratamiento” se refieren a aliviar al menos un parámetro físico, que puede no se discernible por el sujeto. En otra realización más, tratar”, “que trata(n)” y “tratamiento” se refieren a modular la enfermedad o el trastorno, físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En una realización adicional, tratar”, “que trata(n)” y “tratamiento” se refieren a ralentizar la progresión de la enfermedad o el trastorno.

Las expresiones “prevenir”, “que previene(n)” y “prevención” se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o evitar que un sujeto adquiera una enfermedad. Las expresiones “prevenir”, “que previene(n)” y “prevención”, tal como se utilizan en la presente, se refieren también

a retardar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo que corre un sujeto de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para evitar el desarrollo o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas de la afección o el trastorno que se trate cuando se administre solo o junto con otro agente terapéutico para el tratamiento en un sujeto o población de sujetos particular. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, la salud, etc., del sujeto para tratar. Por ejemplo en un ser humano u otro animal, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse experimentalmente en un laboratorio o una situación clínica, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la administración de fármacos y alimentos de Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y el sujeto particulares que se traten.

El término “sujeto” se define en la presente de modo que se refiera a animales tales como mamíferos, que incluyen, sin carácter limitante, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En una realización, el sujeto es un ser humano. Las expresiones “ser humano”, “paciente” y “sujeto” se utilizan indistintamente en la presente.

La expresión “uno o más” se refiere a uno a cuatro. En una realización se refiere a uno o tres. En otra realización se refiere a de uno a tres. En una realización adicional se refiere a de uno a dos. En otra realización más se refiere a dos. En otra realización adicional más se refiere a uno.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase I” se refiere a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Dan como resultado la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de terminación) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas también son inestables y se degradan rápidamente, por lo tanto, el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, la mutación o las mutaciones de Clase I se refiere a mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T) o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, la mutación o las mutaciones de Clase I se refiere a mutaciones G542X; o W1282X.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase II” se refiere a mutaciones que afectan a la maduración de proteínas. Estas conducen a la producción de una proteína CFTR que no puede plegarse de forma correcta y/o transportarse a su sitio de función en la membrana apical. En particular, la mutación o las mutaciones de Clase II se refiere a mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, la mutación o las mutaciones de Clase II se refiere a mutaciones F508del o N1303K.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase III” se refiere a mutaciones que alteran la regulación del canal de CFTR. La proteína CFTR mutada se transporta de forma apropiada y se localiza en la membrana plasmática pero no puede activarse, o no puede actuar como un canal de cloruro. En particular, la mutación o las mutaciones de Clase III se refiere a mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G, G1349D, S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, la mutación o las mutaciones de Clase III se refiere a mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase II” se refiere a mutaciones que afectan a la conductancia de cloruro. La proteína CFTR se transporta correctamente a la membrana celular pero genera un flujo de cloruro reducido o un “defecto de apertura” (la mayoría son mutaciones de sentido erróneo localizadas dentro del dominio transmembrana). En particular, la mutación o las mutaciones de Clase IV se refiere a mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P o p.Arg334Trp (R334W).

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase V” se refiere a mutaciones que reducen el nivel de CFTR de función normal en la membrana apical o dan como resultado un “defecto de conductancia” (por ejemplo mutaciones de corte y empalme parcialmente aberrante o mutaciones de sentido erróneo de transporte ineficaz). En particular, la mutación o las mutaciones de Clase V se refiere a mutaciones c.1210-12T[5] (alelo 5T), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

Como se usa en la presente, “mutación o mutaciones de Clase VI” se refiere a mutaciones que reducen la estabilidad del CFTR que está presente o que afecta a la regulación de los otros canales, dando como resultado inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque es funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y se retira y degrada rápidamente por la maquinaria celular. En particular, la mutación o las mutaciones de Clase VI se refiere a mutaciones F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC o 4279insA rescatadas. Más particularmente, la mutación o las mutaciones de Clase VI se refiere a mutaciones F508del rescatadas.

COMPUESTOS

Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I) como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de grupos variables en los compuestos de fórmula (I)son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde sea adecuado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o más adelante en el presente documento.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, pirrolidinilo,

dihidropiranilo,1,6-dihidropiridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo, piridinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo, piridinilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. En algunas de tales realizaciones, el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros es tetrahidrofuranoilo o tetrahidropiranilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6. En algunas de tales realizaciones, el cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 es ciclohexilo. En algunas de tales realizaciones, el cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 es ciclopentilo. En algunas de tales realizaciones, el cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 es ciclopropilo.

En determinadas realizaciones, R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es heterociclo bicíclico condensado de 5-11 miembros. En algunas de tales realizaciones, el heterociclo bicíclico condensado de 5-11 miembros es 1,3-benzodioxolilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6

miembros es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros es piridinilo o pirimidinilo. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros es piridinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros es piridinilo o pirimidinilo. En algunas de tales realizaciones, el heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros es piridinilo.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^{1a} y G^{1B}.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 R^{1a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R^{1a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{1a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones, G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están sustituidos con un G^{1B}, y dicho G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1, 2 o 3 R^{1a} seleccionados independientemente. En algunas de tales realizaciones, dicho G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con 1 o 2 R^{1a} seleccionados independientemente. En algunas de tales realizaciones, dicho G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un R^{1a}. En algunas de tales realizaciones, dicho G^{1A}, incluyendo los anillos ejemplares, no están sustituidos adicionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, -CN, -OR^m, -$S(O)_2R^m$, -$S(O)_2N(R^m)_2$, -$C(O)R^m$, -$C(O)OR^m$, -$C(O)N(R^m)_2$, -$N(R^m)_2$, –$N(R^m)$(alcoxialquilo), –N(alcoxialquilo)$_2$ o -(alquilenil C_1-C_6-CN).

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, -CN, -OR^m, -$N(R^m)_2$, –$N(R^m)$(alcoxialquilo) o –N(alcoxialquilo)$_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_3, halógeno, haloalquilo C_1-C_3, -CN, -OR^m o -$N(R^m)_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{1B} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{1B} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo.

En determinadas realizaciones, G^{1B}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{1b} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1B}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{1b} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1B}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{1b} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{1B}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{1b} es independientemente alquilo C_1-C_3, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 u -OR^m.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^1 es $–C(CH_3)_3$, $-C(H)(CH_3)_2$ o $–CH_2$-$CH(CH_3)_2$. En algunas de tales realizaciones, R^1 es $-C(H)(CH_3)_2$

o $–CH_2$-$CH(CH_3)_2$. En algunas de tales realizaciones, R^1 es -$C(H)(CH_3)_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un G^{1A}. En algunas de tales realizaciones, G^{1A} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, G^{1A} es ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, G^{1A} es ciclobutilo no sustituido.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-OR^{2xa}$, $-N(R^{2xa})(R^{2xb})$ o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-OR^{2xa}$ o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $–CH_3$, -$C(H)(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$ o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $–CH_3$, -$C(H)(CH_3)_2$ o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es -$C(H)(CH_3)_2$ o G^{2A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $-CH_3$, -$C(H)(CH_3)_2$ o -$C(CH_3)_3$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $-CH_3$ o $-C(H)(CH_3)_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es G^{2A}.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6. En algunas de tales realizaciones, G^{2A} es ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas de tales realizaciones, G^{2A} es ciclobutilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. En algunas de tales realizaciones, G^{2A} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo o tetrahidrofuranoílo. En algunas de tales realizaciones, G^{2A} es azetidinilo o oxetanilo. En algunas de tales realizaciones, G^{2A} es azetidinilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es azetidinilo, pirrolidinilo, ciclopropilo o ciclobutilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es azetidinilo o ciclobutilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es azetidinilo.

En determinadas realizaciones, G^{2A} es ciclobutilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2A}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2A}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $-OR^{2xa}$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^2 es $-OR^{2xa}$ en donde R^{2xa} es alquilo C_1-C_6 o G^{2B}.

En determinadas realizaciones, G^{2B} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones, G^{2B} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo o tetrahidropiranilo.

En determinadas realizaciones, G^{2B} es piperidinilo, oxetanilo o tetrahidrofuranoílo.

En determinadas realizaciones, G^{2B} es oxetanilo.

En determinadas realizaciones, G^{2B} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6. En algunas de tales realizaciones, el cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 es ciclobutilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2B}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2B}, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^{2a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{2B}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{2a} es independientemente alquilo C_1-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, -CN, -OR^m, -$C(O)R^m$, -$C(O)OR^m$ o -(alquilenil C_1-C_6)-CN.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), cada R^{2a} es independientemente alquilo C_1-C_3, halógeno, haloalquilo C_1-C_3, -OR^m o -$C(O)OR^m$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C}, -G^{3B}-L^3-G^{3C}-G^{3E}, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{3D} u –OR^{3a}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C} u –OR^{3a}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} o -G^{3B}-L^1-G^{3C}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo, pirazolilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es piridinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es un heterociclo de 4-11 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-diazepanilo, 2-azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxaspiro[3.3]heptilo, 5-azaespiro[2.4]heptilo, 2-azaespiro[3.4]octilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 5-azaespiro[3.4]octilo, 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo, 1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo, 7-azaespiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 2-azaespiro[3.5]nonilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decilo, 8-azaespiro[4.5]decilo, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 3-azaespiro[5.5]undecilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, hexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazinilo, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, octahidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo,

octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, decahidropirrolo[3,4-*b*]azepinilo o isoindolinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-azaespiro[3.3]heptilo, 5-azaespiro[2.4]heptilo, 2-azaespiro[3.4]octilo, 5-azaespiro[2.5]octilo, 5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonilo, 1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[3.5]nonilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decilo, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decilo, 3-azaespiro[5.5]undecilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo u octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo o 1,4-diazepanilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es azetidinilo, piperidinilo o piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es piperidinilo o piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es piperidinilo.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3A} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3A} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3A} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{3A}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3A} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -CN, -N_3, -OR^f, -$S(O)_2R^f$, -$C(O)R^f$, -$C(O)OR^f$, -$C(O)NR^fR^h$, -$N(R^f)_2$, -$N(R^h)C(O)R^h$, -$N(R^h)S(O)_2R^g$ o -$N(R^h)C(O)O(R^g)$; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, -OR^f, -$N(R^f)_2$, –$C(O)N(R^f)_2$ y -$N(R^h)C(O)O(R^g)$.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3A} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -CN, -N_3, -OR^f, -$S(O)_2R^f$, -$C(O)OR^f$, -$N(R^f)_2$ o -

$N(R^h)C(O)R^h$; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, $-OR^f$ y $-N(R^f)_2$; y cada R^f es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3A} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, $-OR^f$ o $-N(R^f)_2$; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^f$ y $-N(R^f)_2$; y cada R^f es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es $-G^{3B}$-L^1-G^{3C}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo o 1,4-diazepanilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piperidinilo o piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o 1,4-diazepanilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es piperidinilo o piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es piperidinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3B} es piperazinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, 2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptilo, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo o morfolinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo o morfolinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), G^{3C} es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3B} y G^{3C} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3B} y G^{3C} mencionadas anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3B} y G^{3C} mencionadas anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{3B} y G^{3C}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3B} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, -OR^f o –CN. En algunas de tales realizaciones, R^f es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3B} es independientemente -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3 o F.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3C} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -OR^f, -$N(R^f)_2$, -$C(O)OR^f$ o –CN; en donde el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un -OR^f.

En determinadas realizaciones, cada uno de los sustituyentes opcionales de G^{3C} es independientemente -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, F o –CN.

En determinadas realizaciones, L^1 es un enlace, alquilenilo C_1-C_3 o (alquilenil C_1-C_3)$_r$-L^2-(alquilenilo C_1-C_3)$_s$.

En determinadas realizaciones, L^2 es O, $N(R^x)$ o C(O).

En determinadas realizaciones, L^2 es O o $N(R^x)$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es –OR^{3a}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es –OR^{3a} en donde R^{3a} es G^{3D}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en G^{3D}, -OR^{3xa} y -$N(R^{3xb})_2$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es $–OR^{3a}$; y R^{3a} es haloalquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno sustituido con un G^{3D}.

En determinadas realizaciones, G^{3D} es oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 8-azaespiro[4.5]decilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En determinadas realizaciones, G^{3D} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros.

En determinadas realizaciones, G^{3D} es oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-dioxanilo o 1,4-dioxanilo.

En determinadas realizaciones, G^{3D} es tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo o 1,4-dioxanilo.

En determinadas realizaciones, G^{3D} es tetrahidropiranilo.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3D} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^e y G^{3E}.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3D} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3D} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^e seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{3D} mencionados anteriormente, incluyendo los anillos ejemplares, están opcionalmente sustituidos con un G^{3E} y opcionalmente con 1 o 2 grupos R^e seleccionados independientemente. Los ejemplos de G^{3E} incluyen ciclobutilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, G^{3D}, incluyendo los anillos ejemplares, están sin sustituir.

En determinadas realizaciones, cada uno de los grupos R^e de G^{3D} es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -OR^f, -$C(O)R^f$, -$C(O)OR^f$ o –CN.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es -$N(R^{3a})(R^{3b})$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es -$N(R^{3a})(R^{3b})$, en donde R^{3a} es haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3; en donde el haloalquilo C_1-C_3 y el alquilo C_1-C_3 están cada uno sustituido con un sustituyentes seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OR^{3xa} y -$N(R^{3xb})_2$. En algunas de

tales realizaciones, R^{3xa} y R^{3xb}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^3 es $–G^{3B}$-L^3-G^{3C}-G^{3E}. En algunas de tales realizaciones, G^{3B} es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros, G^{3C} es heterociclo de 4-11 miembros; y G^{3E} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_8. Son ejemplos de G^{3B}, fenilo, piridinilo, piperidinilo y piperazinilo. En algunas de tales realizaciones, G^{3C} es piperidinilo o piperazinilo. En algunas de tales realizaciones, G^{3E} es ciclopropilo. G^{3B}, G^{3C} y G^{3E}, incluyendo los anillos ejemplares, están cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el compendio y las realizaciones anteriormente en el presente documento.

En determinadas realizaciones, R^3 es -(alquilenilo C_1-C_6)-G^{3D}. En algunas de tales realizaciones, G^{3D} es heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. En algunas de tales realizaciones, G^{3D} es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. G^{3D}, incluyendo los anillos ejemplares, están cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el compendio y las realizaciones anteriormente en el presente documento.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^4 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; en donde el alquilo C_1-C_6 y el haloalquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en G^{5A}, -CN, $-N_3$, $-OR^{5ax}$, $-S(O)_2R^{5ax}$, $-S(O)_2N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, $-C(O)R^{5ax}$, $-C(O)OR^{5ax}$, $-C(O)N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$ y $-C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2C(H)C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$ o $-CH_2CH_2CF_3$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es $-CH_3$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en G^{5A}, -CN, $-N_3$, $-OR^{5ax}$, $-S(O)_2R^{5ax}$, $-S(O)_2N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, $-C(O)R^{5ax}$, $-C(O)OR^{5ax}$, $-C(O)N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$ y $-C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en G^{5A}, -CN, $-N_3$, $-OR^{5ax}$, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, $-C(O)OR^{5ax}$ y $-C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_6 sustituido con un G^{5A}. En algunas de tales realizaciones, G^{5A} es

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o un heterociclo de 4-11 miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es -$N(R^{5ax})(R^{5bx})$. En algunas de tales realizaciones, R^{5ax} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y R^{5bx} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o G^{5A}. En algunas de tales realizaciones, R^{5ax} y R^{5bx} son cada uno alquilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es G^{5A}.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 es G^{5A} en donde G^{5A} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros.

En determinadas realizaciones, cada uno de los G^{5A} mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{5a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{5A} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{5a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{5A} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{5a} seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, G^{5A} está sin sustituir.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^6 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 y R^6forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o -$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6.

En determinadas realizaciones de fórmula (I), R^5 y R^6 forman juntos un -$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

Diversas realizaciones de sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, G^{1A}, R^{1a}, G^{1B}, R^{1b}, G^{2A}, G^{2B}, R^{2a}, R^{2xa}, G^{3A}, G^{3B}, G^{3C}, R^e, R^f, L^1, L^2, R^{3a}, G^{3D}, G^{5A}, R^{5ax} y R^{5bx} se han discutido anteriormente. Estas realizaciones de sustituyentes pueden combinarse para formar diversas realizaciones de la invención. Todas las realizaciones de los presentes compuestos, formadas combinando las realizaciones de sustituyentes discutidas anteriormente están dentro del alcance de la invención del solicitante, y algunas realizaciones ilustrativas de los presentes compuestos se proporcionan más adelante.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; y R^2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o G^{2A}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o -

$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; y R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros; y R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A} en donde G^{2A} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}, en donde G^{1A} es fenilo o piridinilo; y R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En

algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}, en donde G^{1A} es fenilo o piridinilo; y R^2 es G^{2A} en donde G^{2A} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A} en donde G^{1A} es fenilo o piridinilo; y R^2 es G^{2A} en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; y R^3 es G^{3A}, $-G^{3B}$-L^1-G^{3C} u $–OR^{3a}$. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En

algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o $-N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; y R^5 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; y R^5 es alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en G^{5A}, $-CN$, $-N_3$, $-OR^{5ax}$, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$, $-N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, $-N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, $-C(O)OR^{5ax}$ y $-C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; y R^5 es $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de

tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; y R^5 es G^{5A}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C} u –OR^{3a}; y R^5 es alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en G^{5A}, -CN, -N_3, -OR^{5ax}, -$N(R^{5ax})(R^{5bx})$, -$N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, -$N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, -$C(O)OR^{5ax}$ y -$C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C} u –OR^{3a}; y R^5 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6

es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C} u –OR^{3a}; y R^5 es -$N(R^{5ax})(R^{5bx})$ u -OR^{5dx}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C} u –OR^{3a}; y R^5 es G^{5A}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es un heterociclo de 4-11 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de

tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo sustituido con un G^{1B}, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es G^{3A} en donde G^{3A} es un heterociclo de 4-11 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es $-G^{3B}$-L^1-G^{3C}; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es $-CH_3$.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es $-G^{3B}$-L^1-

G^{3C}; G^{3B} y G^{3C} son heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo sustituido con un G^{1B}, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es -G^{3B}-L^1-G^{3C}; G^{3B} y G^{3C} son heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es –OR^{3a}; R^{3a} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 en donde el alquilo C_1-C_6 y el haloalquilo C_1-C_6 están cada uno sustituido con un G^{3D}; G^{3D} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de

tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo sustituido con un G^{1B}, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 R^{1a} seleccionados independientemente; R^2 es alquilo C_1-C_6 o G^{2A}; en donde G^{2A} es ciclobutilo no sustituido; R^3 es –OR^{3a}; R^{3a} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 en donde el alquilo C_1-C_6 y el haloalquilo C_1-C_6 están cada uno sustituido con un G^{3D}; G^{3D} es un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; y R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^3 es -G^{3B}-L^3-G^{3C}-G^{3E}; G^{3B} es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; G^{3C} es heterociclo de 4-11 miembros opcionalmente sustituido; y G^{3E} es cicloalquilo monocíclico C_3-C_8 opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o -

$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^2 es alquilo C_1-C_6, -OR^{2xa} o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 opcionalmente sustituido; y R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C}, -G^{3B}-L^3-G^{3C}- G^{3E}, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{3D} u –OR^{3a}. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3. En algunas de tales realizaciones, R^5 y R^6 forman juntos un alquilenilo C_1-C_6 o -$N(R^z)$-(alquilenilo C_1-C_6)- en donde el $N(R^z)$ está unido al resto $S(O)_2$ de fórmula (I).

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde R^1 es G^{1A}; en donde G^{1A} es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; R^2 es alquilo C_1-C_6, -OR^{2xa} o G^{2A}; en donde G^{2A} es un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6 opcionalmente sustituido; R^3 es G^{3A}, -G^{3B}-L^1-G^{3C}, -G^{3B}-L^3-G^{3C}- G^{3E}, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{3D} u –OR^{3a}; y R^5 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas de tales realizaciones, R^6 es -CH_3.

En una realización, la invención se refiere a compuestos en donde

R^1 es G^{1A}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con un G^{1A};

G^{1A}, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; en donde cada G^{1A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en R^{1a} y G^{1B};

G^{1B}, en cada caso, es independientemente heterociclo monocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{1b} seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, alquenilo C_2-C_4, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-OR^{2xa}$, $-N(R^{2xa})(R^{2xb})$ o G^{2A};

R^{2xa}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o G^{2B};

R^{2xb} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

G^{2A} y G^{2B} son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros o un cicloalquilo monocíclico C_3-C_6; en donde G^{2A} y G^{2B} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{2a} seleccionados independientemente;

R^3 es G^{3A}, $-G^{3B}$-L^1-G^{3C}, $–OR^{3a}$ o $-N(R^{3a})(R^{3b})$;

R^{3a}, en cada caso, es independientemente G^{3D}, haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6

están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en G^{3D}, $-OR^{3xa}$ y $-N(R^{3xb})_2$;

R^{3xa} y R^{3xb}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, haloalquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o G^{3D};

R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

L^1 es un enlace, alquilenilo C_1-C_6, (alquilenil C_1-C_6)$_r$-L^2-(alquilenil C_1-C_6)$_s$ u O-(alquilenil C_1-C_6)-C(O), en donde el extremo izquierdo del resto L^1 está unido a G^{3B};

L^2 es O, N(R^x), C(O), N(R^x)C(O) o C(O)N(R^x); en donde cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

r es 0 o 1;

s es 0 o 1;

G^{3A}, G^{3B} y G^{3C} son cada uno independientemente cicloalquilo C_3-C_{11}, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros; en donde G^{3A}, G^{3B} y G^{3C} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente;

G^{3D}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo monocíclico C_3-C_8 o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde cada G^{3D} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^e seleccionados independientemente;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

R^5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, $-N(R^{5ax})(R^{5bx})$ o G^{5A}; en donde el alquilo C_1-C_6 y el haloalquilo

C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en G^{5A}, -CN, -N_3, -OR^{5ax}, -$S(O)_2R^{5ax}$, -$S(O)_2N(R^{5ax})(R^{5bx})$, -$N(R^{5ax})(R^{5bx})$, -$N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$, -$N(R^{5bx})C(O)R^{5cx}$, -$N(R^{5bx})C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$, -$N(R^{5bx})C(O)OR^{5cx}$, -$C(O)R^{5ax}$, -$C(O)OR^{5ax}$, -$C(O)N(R^{5bx})S(O)_2R^{5cx}$ y -$C(O)N(R^{5ax})(R^{5bx})$;

R^{5ax} y R^{5bx}, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, G^{5A} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5A};

R^{5cx}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, G^{5A} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5A};

G^{5A}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo C_3-C_{11}, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo de 4-11 miembros; en donde cada G^{5A} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{5a} seleccionados independientemente;

R^{5a}, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, G^{5B}, -CN, NO_2, -OR^b, -$OC(O)R^c$, -$OC(O)N(R^d)_2$, -SR^b, -$S(O)_2R^b$, -$S(O)_2N(R^d)_2$, -$C(O)R^b$, -$C(O)OR^b$, -$C(O)N(R^d)_2$, -$C(O)N(R^d)S(O)_2R^c$, -$N(R^d)_2$, -$N(R^d)C(O)R^c$, -$N(R^d)S(O)_2R^c$, -$N(R^d)C(O)O(R^b)$, -$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$, -$N(R^d)S(O)_2N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B}, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^b, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^b, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^b$, -(alquilenil C_1-C_6)-

$C(O)N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^d)S(O)_2R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)S(O)_2R^c$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)O(R^c)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)C(O)N(R^d)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^d)S(O)_2N(R^d)_2$;

R^b y R^d, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo, G^{5B} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B};

R^c, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo, G^{5B} o -(alquilenil C_1-C_6)-G^{5B};

G^{5B}, en cada caso, es independientemente cicloalquilo monocíclico C_3-C_6, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde cada G^{5B} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{5b} seleccionados independientemente;

R^e, en cada caso, es independientemente alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, oxo, -CN, $-N_3$, NO_2, $-OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)NR^fR^h$, $-SR^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^h$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^h$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^f$, $-N(R^f)_2$, $-N(R^h)C(O)R^h$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N(R^h)C(O)O(R^g)$, $-N(R^h)C(O)NR^fR^h$ o $-N(R^h)S(O)_2NR^fR^h$; en donde el haloalquilo C_1-C_6 y el alquilo C_1-C_6 están cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CN, NO_2, $-OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)NR^fR^h$, $-SR^f$, $-S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^h$, $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^h$, $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^f$, $-N(R^f)_2$, -

$N(R^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N(R^h)C(O)O(R^g)$, $-N(R^h)C(O)NR^fR^h$ y $-N(R^h)S(O)_2NR^fR^h$;

R^f, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$;

R^g, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$;

R^h, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{5b}, en cada caso, son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, halógeno, haloalquilo C_1-C_6, oxo, -CN, -NO_2, -OR^m, -$OC(O)R^n$, -$OC(O)N(R^m)_2$, -SR^m, -$S(O)_2R^m$, -$S(O)_2N(R^m)_2$, -$C(O)R^m$, -$C(O)OR^m$, -C(O)O(bencilo), -$C(O)N(R^m)_2$, -$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -$N(R^m)_2$, -$N(R^m)$(alcoxialquilo), -N(alcoxialquilo)$_2$, -$N(R^m)C(O)R^n$, -$N(R^m)S(O)_2R^n$, -$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -$N(R^m)C(O)N(R^m)_2$, -$N(R^m)S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-CN, -(alquilenil C_1-C_6)-OR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$OC(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-SR^m, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$S(O)_2N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)R^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)OR^m$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$C(O)N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)_2$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2R^n$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)O(R^n)$, -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)C(O)N(R^n)_2$ o -(alquilenil C_1-C_6)-$N(R^m)S(O)_2N(R^n)_2$;

R^m, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R^n, en cada caso, es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

R^6 es hidrógeno.

Los compuestos ejemplares de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(bencenosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-*N*-(trifluorometanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(ciclopropanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(azetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-*terc*-butil-1-ciclopentil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-3-metil-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,5-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,5-dimetilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-[3-(3-metoxiazetidin-1-il)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil}-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-{1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[(etanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}azetidin-1-carboxilato de metilo;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(etanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclopentil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclopentil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(etanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-(3-metoxifenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-1-(3-metoxifenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-acetamidofenil)-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-3-ciclopropil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-{4-(4-acetamidofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}azetidin-1-carboxilato de metilo;

1-ciclohexil-4-[6-(3-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,5-dimetilfenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxolan-3-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-3-(1-metilciclobutil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-3-(1-metilciclobutil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolano-3-sulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-*N*-(3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-(4-propoxipiperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-cianopiperidin-1-il)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(fluorometil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metanosulfonil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-butoxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

ácido 2-[(2-{[3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil]sulfamoil}etil)carbamoil]benzoico;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metilpropoxi)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[3-(difluorometil)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(ciclohexilmetoxi)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metanosulfonil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-cianopiperidin-1-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3,3-dimetilciclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(oxan-4-il)etoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(2*S*)-2-fluoro-2-(oxan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-*N*-(oxano-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{[3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato de bencilo;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(*cis*-3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(*trans*-3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(*cis*-4-metoxiciclohexil)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(*trans*-4-metoxiciclohexil)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{4-[(benciloxi)metil]piperidin-1-il}-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

5-{3-ciclobutil-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-carboxilato de metilo;

4-(1-acetiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{4-[(1*S*)-2-(dimetilamino)-1-fluoroetil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(fluorometil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-1-(3-fluorofenil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(ciclopentiloxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(ciclohexiloxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxolan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclopropil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(2*R*)-2-fluoro-2-(oxan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(3,3-difluorociclopentil)metoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-cianopiperidin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(1-metoxietil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-metoxi-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{4-[(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(*trans*-3-metilciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-3-[(piperidin-4-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-({4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-ciclobutil-*N*-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-aminoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpropil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpropil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etanosulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-[(oxolan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-(*trans*-3-metilciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(oxolan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxolan-2-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(oxan-4-il)etoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoato de metilo;

ácido 3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoico;

N-[3-(dimetilamino)propano-1-sulfonil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-*N*-[3-(pirrolidin-1-il)propano-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxolan-2-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[({3-ciclobutil-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de metilo;

3-ciclobutil-*N*-[3-(dimetilamino)-3-oxopropano-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(oxetan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-[3-(azetidin-1-il)propano-1-sulfonil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)(propan-2-il)amino]etoxi}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)morfolin-3-il]metoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)oxi]etoxi}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1'-metil[4,4'-*b*ipiperidin]-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-({[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de metilo;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)(propan-2-il)amino]etoxi}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(cianometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-azidofenil)-*N*-(3-azidopropano-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

rac-4-[(3a*R*,7a*S*)-1-acetiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperazin-1-carboxilato de etilo;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-*b*ipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-*N*-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[(2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-([1,4'-*b*ipiperidina]-1'-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[etil(propil)sulfamoil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[({3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

N-(4-acetil-1,4-diazepano-1-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metilpropano-2-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-azidofenil)-*N*-(but-3-ino-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(cianometanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-*b*ipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(piperidin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etanosulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

[2-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)etil]carbamato de bencilo;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(2-metilpropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)acetato de metilo;

3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo;

4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-amino-2-oxoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-acetamidoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(pirrolidin-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-{4-[(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[etil(propil)sulfamoil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

N-(4-acetil-1,4-diazepano-1-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-{4-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(ciclopropanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[(1,4-dioxan-2-il)metanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[({3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-{4-[(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(piperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(clorometanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-([1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{[(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)sulfamoil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo;

3-ciclobutil-*N*-{4-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(2-metilpropano-2-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[(2-metoxietil)(metil)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(but-3-ino-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(1*R*)-1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(1*S*)-1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[metil(propan-2-il)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[etil(metil)sulfamoil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxiazetidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(pirrolidin-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(dimetilsulfamoil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(1-{3-ciclobutil-6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de etilo;

4-{6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-1-carboxilato de etilo;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-metoxifenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(4-cianopiperidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(oxetano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(4-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(3-cianoazetidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(4,4-difluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(2-cianomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(morfolin-4-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-fluoropirrolidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxipirrolidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(metilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(piperidin-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(3-fluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(2-acetamidoetanosulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-[(oxan-4-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[metil(oxan-4-il)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(3,3-difluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(3*S*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[(3*R*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-(1-{3-ciclobutil-6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de etilo;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metoxisulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamato de metilo;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)pirrolidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(4-ciclopropilpiperazin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[9-(oxetan-3-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]metoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(2-etoxipirimidin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(1-ciclobutiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxetan-3-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-sulfamoil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-[4-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-(4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}fenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-(4-{[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(8-metil-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-ciclohexil-4-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}fenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxiazetidin-1-sulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(3-fluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-*N*-metil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-6-metil-1λ^6,2,6-tiadiazinano-1,1-diona;

2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona;

3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona;

2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-6-metil-1λ^6,2,6-tiadiazinano-1,1-diona;

2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona;

2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona;

2-{3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona;

2-{3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[({3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(oxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(oxan-4-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(2-metoxietanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(morfolin-4-sulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfamoil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(morfolin-4-sulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(2-metoxietanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;

4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfamoil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo;

3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida; y

N-(2-aminopiridin-3-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida.

Los compuestos de la invención se nombraron el algoritmo de nombrado Name 2015 de Advanced Chemical Development, algoritmo

de nombrado Struct=Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 o Accelrys Draw 4.2.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "*R*" o "*S*" dependiendo de la configuración de los sustituyentes que rodean el átomo de carbono quiral. Los términos "*R*" y "*S*" usados en el presente documento son configuraciones según se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas, y estos están específicamente incluidos en el alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas, seguido de métodos de resolución bien conocidos para los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de los diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro desde el compuesto auxiliar, tal como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic

Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes de un anillo pueden unirse de tal manera que están en el mismo lado del anillo (*cis*) con respecto a los demás, o en lados opuestos del anillo con respecto a los demás (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un solo isómero o como una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros *cis* o *trans* individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando transformaciones orgánicas selectivas, o pueden prepararse en una forma isomérica única mediante la purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Dichos métodos son bien conocidos para los expertos en la materia, y pueden incluir la separación de los isómeros mediante recristalización o cromatografía.

Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y estos también constituyen un aspecto de la invención.

La presente divulgación incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que

tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S. Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^{3}H, y carbono-14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo*, o necesidades de dosificación reducida y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por

procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado con isótopos adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas posibles. Debe apreciarse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y mezclas de los mismos, y no se limita meramente a una forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica cualquiera utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que son, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable.

Se han descrito sales farmacéuticamente aceptables en S. M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener una funcionalidad básica o ácida, o ambas, y se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, cuando se desee, utilizando un ácido o una base adecuados. Las sales pueden prepararse in situ

durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilos inferiores, como por ejemplo, pero sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, como por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como, pero sin limitación, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos inorgánicos tales como

ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Pueden prepararse sales de adición básica in situ durante el aislamiento final y purificación de compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada, tal como, pero sin limitación, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y análogas, y amonio cuaternario y cationes amínicos atóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otros ejemplos de aminas orgánicas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y análogos.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles. Tales derivados se vuelven, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los profármacos de los compuestos de la invención son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres

humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acordes una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para sus usos pretendidos.

La invención contempla compuestos de fórmula (I) formados mediante medios sintéticos o formados mediante biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como formas sin solvatar, así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas a efectos de la presente invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La frase “composición farmacéutica” se refiere a una composición adecuada para la administración en el uso médico o veterinario.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con principios terapéuticamente activos adicionales, se pueden administrar a los

sujetos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal o como un pulverizador oral o nasal. La expresión “por vía parenteral”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a modos de administración que incluyen la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo ya sea sólido, semisólido o líquido que es inerte y atóxico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, sin carácter limitante, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, sin carácter limitante, almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como, sin carácter limitante, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, sin carácter limitante, manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como, sin carácter limitante, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, sin carácter limitante, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, sin carácter limitante, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos;

solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes atóxicos compatibles tales como, sin carácter limitante, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas para la inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles que se han de reconstituir como soluciones o dispersiones inyectables estériles junto antes de su uso. Los ejemplos de diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y análogos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, utilizando materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y utilizando surfactantes.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agente humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de

microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y análogos. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y análogos. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes, que ralenticen la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, puede ser deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una solubilidad en agua baja. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción ralentizada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se puede conseguir disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se crean formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicolato. Dependiendo de la proporción de fármaco respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito

inyectables también se preparan confinando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, y gránulos. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación sólidas pueden contener desde el 1 % al 95 % (p/p) de un compuesto de fórmula (I). En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden estar presentes en la forma de dosificación sólida en un intervalo del 5 % al 70 % (p/p). En tales formas farmacéutica sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un portador farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que retrasan la solución tales como la parafina; f) acelerantes de la absorción tales

como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

La composición farmacéutica puede ser una forma farmacéutica unitaria. En esta forma, el preparado se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, donde el envase contiene cantidades discretas del preparado, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la propia forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o gragea, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estos en una forma envasada. La cantidad de componente activo en un preparado farmacéutico unitario se puede modificar o ajustar a entre 0.1 mg y 1000 mg, entre 1 mg y 100 mg, o entre un 1% y un 95% (p/p) de una dosis unitaria, de acuerdo con la aplicaicón particular y la potencia del componente activo. La composición también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

La dosis que se ha de administrar a un sujeto se puede determinar según la eficacia del compuesto particular empleado y la afección del sujeto, así como el peso corporal o el área superficial

del sujeto que se haya de tratar. El tamaño de la dosis también quedará determinado por la existencia, la naturaleza y la intensidad de los posibles efectos secundarios adversos que acompañen a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. Al determinar la cantidad eficaz del compuesto que se ha de administrar en el tratamiento o la profilaxis del trastorno que se esté tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles circulantes del compuesto en plasma, las toxicidades del compuesto y/o el avance de la enfermedad, etc.

Para la administración, los compuestos se pueden administrar en una tasa determinada por factores que pueden incluir, sin carácter limitante, la DL_{50} del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto en diferentes concentraciones, según se apliquen a la masa y estado de salud general del sujeto. La administración se puede conseguir mediante dosis únicas o divididas.

Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención se pueden administrar a una dosis inicial de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el rango de dosis diaria está comprendido entre aproximadamente 0.1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosis se pueden modificar dependiendo de las necesidades del sujeto, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se emplee. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular entra dentro de las

competencias del médico. El tratamiento se puede iniciar con dosis más bajas, que sean menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se aumenta en incrementos pequeños hasta conseguir el efecto óptimo en tales circunstancias. Por comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

Tales composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura utilizando portadores tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y análogos.

Las formas farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos de uso común en el campo de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el o los principios activos solamente, o preferentemente, en una parte concreta del tubo digestivo, opcionalmente, de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en una forma microencapsulada, si procede, con uno o más de los portadores mencionados anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires

farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos.

Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitán y sorbitol polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de estos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos con portadores no irritantes adecuados o portadores, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos

a la temperatura corporal y, por tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están constituidos por cristales líquidos hidratados mono- o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede emplear cualquier lípido cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los ejemplos de lípidos incluyen, sin carácter limitante, fosfolípidos naturales y sintéticos, y fosfatidilcolinas (lecitinas), empleados por separado o juntos.

Se han descrito métodos para formar liposomas, remítase, p. ej., a Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (l976), p. 33 y siguientes.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica de un compuesto descrito en la presente incluyen polvos, espráis, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propelentes necesarios que se puedan requerir. Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos y soluciones para los ojos también quedan contempladas por el alcance de esta invención.

También puede administrarse un compuesto de la invención en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida.

MÉTODOS DE EMPLEO

Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier vía de administración se pueden administrar a un sujeto para el tratamiento o la prevención de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (EOCVA).

El término “administrar” se refiere al método que consiste en poner en contacto un compuesto con un sujeto. Por tanto, los compuestos se pueden administrar por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parenteral o intraperitoneal. Además, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse por vía transdérmica, tópica y mediante implantación. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones de los mismos se pueden administrar por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía rectal, bucal, intravaginal, ocular o por insuflación. Los trastornos y afecciones modulados por CFTR se pueden tratar con un tratamiento profiláctico, de dosis única y crónico utilizando compuestos y composiciones de los mismo, dependiendo de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente,

el hospedador o sujeto en cada uno de estos métodos es un ser humano, aunque otros mamíferos también se pueden beneficiar de la administración de compuestos y composiciones de los mismos como se ha expuesto anteriormente en la presente.

Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de CFTR. Por lo tanto, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad o progresión de una enfermedad, trastorno o una afección en la que está implicada la hiperactividad o inactividad de CFTR. Por consiguiente, la invención proporciona un método para tratar fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (EOCVA) en un sujeto, en el que el método comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una realización preferida del mismo tal como se expone anteriormente, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable. Particularmente, el método es para el tratamiento o la prevención de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Una realización se dirige a un compuesto de la invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en medicina. Una realización se dirige a un compuesto de la

invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a composiciones farmacéuticas del mismo, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (EOCVA). En una realización más particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos, para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Una realización se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es para su uso en el tratamiento de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (EOCVA). En una realización particular, el medicamento es para su uso en el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

La presente invención se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización particular, la invención se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de fibrosis quística. En una realización más particular, la fibrosis quística es provocada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar como el único agente activo o se puede coadministrar con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que demuestran la misma actividad terapéutica o una similar y que se determina que son seguros y eficaces para tal administración combinada. Los

presentes compuestos se pueden administrar de forma conjunta a un sujeto. La expresión "administrar de forma conjunta" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas independientes. Por tanto, la administración conjunta implica la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto a la vez o en momentos diferentes.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden coadministrar con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por CFTR, en donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, aztreonám, ciprofloxacina y azitromicina), expectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosol), complementos de enzima pacreática (por ejemplo, pacreatina y pancrelipasa), inhibidores del bloqueante de los canales de sodio epiteliales (ENaC), moduladores de CFTR (por ejemplo, potenciadores de CFTR, correctores de CFTR) y amplificadores de CFTR. En una realizaciones, la enfermedad mediada por CFTR es fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome del ojo seco, insuficiencia pancreática o síndrome de Sjögren. En una realización, la enfermedad mediada por CFTR es

fibrosis quística. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con uno o dos moduladores de CFTR y un amplificador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un potenciador, uno o más correctores y un amplificador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con uno o más moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un modulador de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con dos moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con tres moduladores de CFTR. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un potenciador y uno o más correctores. En una realización, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden coadministrar con un potenciador y un corrector. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un potenciador y dos correctores. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un potenciador. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con uno o más correctores. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con un corrector. En una realización, los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse de forma conjunta con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores de CFTR incluyen pero no se limitan a Ivacaftor (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, GLPG2451, GLPG1837, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida y 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridina-2-carboxamida. También se desvelan ejemplos de potenciadores en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823; y las solicitudes de Estados Unidos 14/271,080, 14/451,619, y 15/164,317.

En una realización, el potenciador se puede seleccionar del grupo que consiste en:

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida);

CTP-656;

NVS-QBW251;

FD1860293;

PTI-808;

GLPG1837;

GLPG2451;

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5-*terc*-butil-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxipropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;

4-bromo-*N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-amida del ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazol-3-carboxílico;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-[[(2*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[[(2*R*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

dihidrogenofosfato de [5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;

dihidrogenofosfato de [3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metilo;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-[[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]- 4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-[[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(azetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofurano-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofurano-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofurano-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-*terc*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

[3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

{3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona; y

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida.

Los ejemplos no limitantes de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2851, VX-152, VX-440, FDL169, FDL304, FD2052160, FD2035659 y PTI-801. Los ejemplos de correctores también se desvelan en las solicitudes de Estados Unidos 14/925,649, 14/926,727, 15/205,512 y 62/239475.

En una realización, puede seleccionarse el corrector o correctores entre el grupo que consiste en:

Lumacaftor (VX-809);

1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661);

PTI-801;

VX-983;

GLPG2665;

VX-152;

VX-440;

FDL169;

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-({3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoil}amino)-1-metilciclopentanocarboxílico;

3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-N-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]benzamida;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-7-(benciloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-fluoroetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido *rac*-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;

ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico;

ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico;

ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazin-2-carboxílico;

ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

trans-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxilato de etilo;

ácido *cis*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-7-(difluorometoxi)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido 1-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropano-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico; y

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR potencian el efecto de moduladores de CFTR conocidos, tales como potenciadores y correctores. Son ejemplos de amplificadores de CFTR PTI130 y PTI-428. Los ejemplos de amplificadores también se desvelan en las publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un estabilizador de CFTR. Los estabilizadores de CFTR potencian la estabilidad de la CFTR corregida que se ha tratado con un corrector, corrector/potenciador u otra(s) combinación(es) de moduladores de CFTR. Un ejemplo de un estabilizador de CFTR es cavosonstat. Los ejemplos de estabilizadores también se desvelan en la publicación: WO2012048181.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) bien directamente bloqueando el canal o bien indirectamente por modulación de proteasas que conduce a un aumento de la actividad de ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de dichos agentes incluyen camostat (un inhibidor de proteasa de tipo tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amilorida y VX-371. Los agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador de canales de sodio epiteliales (ENaC) se pueden encontrar, por ejemplo, en la Publicación de PCT N.º WO2009074575 y

WO2013043720; y en la Patente de los Estados Unidos N.º US8999976.

En una realización, el inhibidor de ENaC es VX-371.

En una realización, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización particular, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR. En una realización, los agentes terapéuticos adicionales son moduladores de CFTR. En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un potenciador, y uno o más correctores adicionales.

La presente invención se dirige también a kits que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención se dirige también a métodos de empleo de los compuestos, las sales, las composiciones y/o los kits de la invención para, con o sin uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, modular la proteína reguladora de la conductancia transmembrana en fibrosis quística (CFTR), y tratar una enfermedad tratable mediante la modulación de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana en fibrosis quística (CFTR) (incluyendo

fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica).

EJEMPLOS

PROCEDIMIENTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

GENERAL

Los compuestos de la invención pueden entenderse mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos y métodos que ilustran un medio mediante el cual pueden prepararse los compuestos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diferentes procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran, aunque no de forma limitativa, en los Esquemas 1-6. En los Esquemas 1-6, las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se han descrito en el Compendio.

Las condiciones de reacción y tiempos de retención óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. En la sección de Ejemplos Sintéticos se proporcionan procedimientos específicos. Las reacciones pueden procesarse adicionalmente de una manera convencional, por ejemplo eliminando el disolvente del residuo y purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, pero sin limitación,

cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa otra cosa, los materiales de partida y reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la materia a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos descritos en la literatura química.

En el alcance de la invención se incluyen experimentos rutinarios, incluyendo manipulación adecuada de las condiciones de reacción, reactivos y secuencia de la ruta sintética, protección de cualquier funcionalidad química que pueden no ser compatibles con las condiciones de reacción y la desprotección en cualquier punto adecuado en la secuencia de reacción del método. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia; ejemplos de lo cual pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo mediante métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente en el presente documento y en los ejemplos específicos.

Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante procedimientos seleccionados a partir de técnicas de química orgánica sintética convencional, técnicas que sean análogas a las síntesis de compuestos conocidos

estructuralmente similares, o técnicas que sean análogas a los esquemas anteriormente descritos o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto, esta puede obtenerse realizando uno de los procedimientos descritos en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

De forma análoga, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, este puede prepararse realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios usando un procedimiento convencional, tal como separación cromatográfica.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir temperaturas, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones de la reacción, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de

reacción óptimas pueden variar con los disolventes o reactivos particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento y en los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede prepararse por un experto en la técnica de síntesis orgánica a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado.

Todos los reactivos fueron de calidad comercial y se usaron según se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique otra cosa. Se usaron disolventes anhidros disponibles en el mercado para reacciones realizadas en atmósfera inerte. En todos los casos se usaron disolventes de calidad de reactivo, a menos que se indique otra cosa. Se realizó cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 (35-70 µm). Se realizó cromatografía de capa fina usando placas F-254 de gel de sílice prerrecubiertas (espesor 0.25 mm). Se registraron espectros de RMN ^{1}H en un espectrómetro de RMN Bruker Advance 300 (300 MHz) a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de RMN ^{1}H se indicaron en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de disolvente residual adecuado, es decir $CHCl_3$ (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se dieron como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuadruplete (c),

quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (a). Se obtuvieron espectros de EM de electronebulización en un espectrómetro de CL/EM Waters platform o con UPLC de clase H de Waters Acquity acoplado a un espectrómetro detector de masas Waters 3100. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, ID 2.1 mm x L 50 mm, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, ID 2.1 mm x L 30 mm, o Waters Xterra® MS 5 µm C18, 100 x 4.6 mm. Los métodos se usaron tanto con gradientes de MeCN/H_2O (H_2O contiene 0.1 % de TFA o 0.1 % de NH_3) o gradientes de Metanol/H_2O (H_2O contiene 0.05 % de TFA). Se realizó calentamiento de microondas con un Biotage® Initiator. Se obtuvieron espectros de EM de electronebulización en sistemas Waters Acquity UPLC acoplados a espectros de masas Waters SQD o SQD2. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, ID 2.1 mm x L 50 mm o Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, ID 2.1 mm x L 30 mm. Los métodos usaron gradientes de MeCN/H_2O (tanto MeCN como H_2O contenían 0.1 % de ácido fórmico o 0.05 % de NH_3).

Para los compuestos purificados mediante cromatografía preparativa, se usó una Columna XSelect™ CSH Prep Guard, C18 19 × 10 mm, 5 µm (Waters) con una Columna XSelect™ CSH Prep OBD, C18 19 × 100 mm, 5 µm (Waters) y un gradiente de 0.1 % de ácido fórmico en agua (A) y acetonitrilo (B) a un caudal de 20 ml/minuto. Como alternativa, se usó una columna XBridge™ Prep Guard, C18 19 × 10 mm, 5 µm (Waters) con una columna XBridge™ Prep OBD, C18 19 × 100 mm, 5 µm (Waters) y un gradiente de 0.5 % de NH_3 en agua

(A) y acetonitrilo (B) a un caudal de 20 ml/minuto. Después de elusión, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto. Para los compuestos purificados por cromatografía preparativa, se usaron una Columna XBridge™ Prep Guard, C18 19 × 10 mm, 5 µm (Waters) con una Columna XBridge™ Prep OBD, C18 30 × 100 mm, 5 µm (Waters) y un gradiente de 0.1 % de ácido fórmico en agua (A) y acetonitrilo (B) a un caudal de 50 ml/minuto. Como alternativa, se usó un gradiente de 0.1 % de DEA en agua (A) y acetonitrilo (B) a un caudal de 50 ml/minuto en las mismas referencias de columna y columna. Después de la elusión, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto seco.

Como alternativa, los compuestos se purificaron por HPLC de fase inversa automatizada, usando una Phenomenex® Luna® C8(2), 5 µm, 100Å, 50 × 30 mm, con un protector de columna SecurityGuard™ 15 × 30 mm, y un gradiente de acetonitrilo (A) y 0.1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a un caudal de 40 ml/min (0 - 1.0 minuto 10 % de A, 1.0 - 9.0 minutos gradiente lineal 10 - 100 % de A, 9.0 - 9.5 minutos 100 % de A, 9.5 - 10.0 minutos gradiente lineal 100 - 10 % de A). Después de la elusión, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto puro.

Las mezclas racémicas se separaron en un sistema HP1100 de Agilent con detección de UV. Columna usada: Chiralpak® IA (10 x 250 mm, 5 µm). Disolventes usados: *i*PrOH y *t*BME. La pureza enantiomérica se determinó en un sistema HP1100 de Agilent con

detección de UV. Columna usada: Chiralpak IA (4.6 x 250 mm, 5µm). Disolventes utilizados: iPrOH y tBME.

Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

Abreviatura	**Definición**
Bn	bencilo
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
Et	etilo
Me	metilo
Ph	fenilo
Pr	propilo
Tf	trifluorometanosulfonilo
OTf	trifluormetanosulfonato
DCM	diclorometano
MeCN	acetonitrilo
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
AcOH o HOAc	ácido acético
eq o equiv	equivalentes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
DMSO	dimetilsulfóxido
CL/EM o CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
EtOAc	acetato de etilo

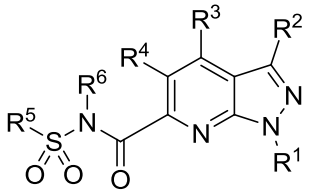
Abreviatura	**Definición**
EtOH	etanol
MeOH	metanol
tBuOH o *t*-BuOH	*terc*-butanol
*t*BME o MTBE	*terc*-butil metil éter
s	singlete
s a	singlete ancho
d	doblete
dd	doblete doble
m	multiplete
min	minuto
h	horas
ml	mililitro
µl	microlitro
g	gramo
mg	miligramo
kg	kilogramo
atm	atmósfera
p/p	peso/peso
TA	temperatura ambiente
NEt_3	trietilamina
BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
DIPEA	diisopropiletilamina

Abreviatura	**Definición**
DMAP	dimetilaminopiridina
EDC	*N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
mmol	milimoles
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
EM	espectro de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
TLC	cromatografía de capa fina
NMP	*N*-metilpirrolidona
ppm	partes por millón
psi	libras por pulgada cuadrada
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
MP	material de partida
Comp.	compuesto
Int	intermedio
PM	peso molecular
Mes	peso molecular medido
ND	no activo
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo con diclorometano
µm	micrómetro

Abreviatura	**Definición**
*i*PrOH	*iso*-propanol
DBU	1,8-diazabicicloundec-7-eno
DPPA	difenilfosforil azida
LiHMDS	hexametildisilazida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio
rac-BINAP	*rac*-1,1′-binaftil-2,2′-diamina
TfOH	ácido trifluorometanosulfónico
Tf_2O	anhídrido trifluorometanosulfónico
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo
XPhos Pd G1	cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil)]paladio (II)
K_2CO_3	carbonato potásico
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
$NaHCO_3$	hidrogenocarbonato sódico o bicarbonato sódico
Na_2CO_3	carbonato sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
CO	monóxido de carbono
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
LiOH	hidróxido de litio
Pd(amphos)Cl_2	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)

Abreviatura	Definición
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxibifenilo

PREPARACIÓN SINTÉTICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

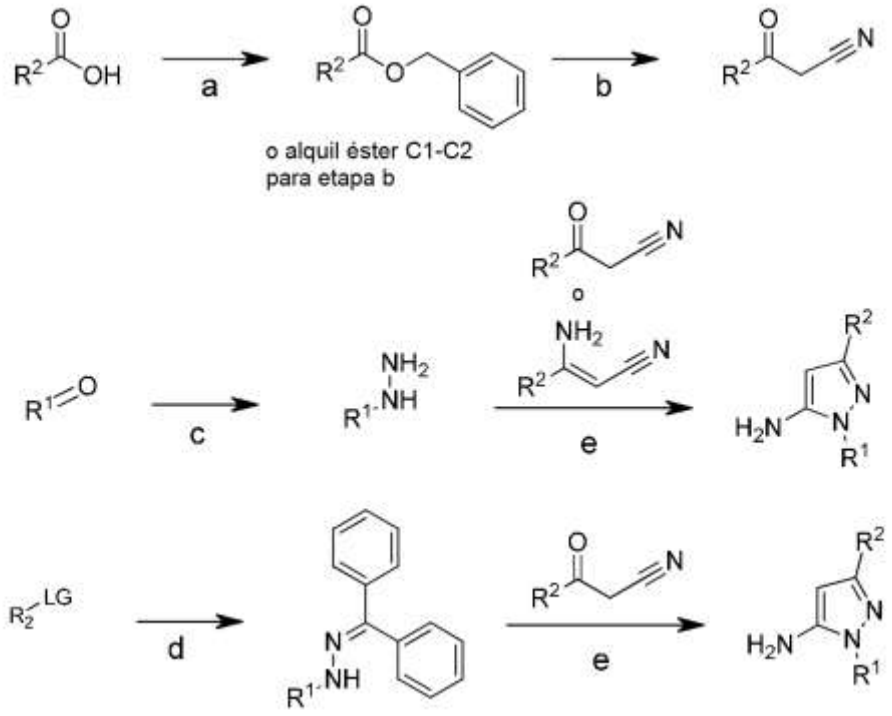


(I)

RUTAS SINTÉTICAS GENERALES

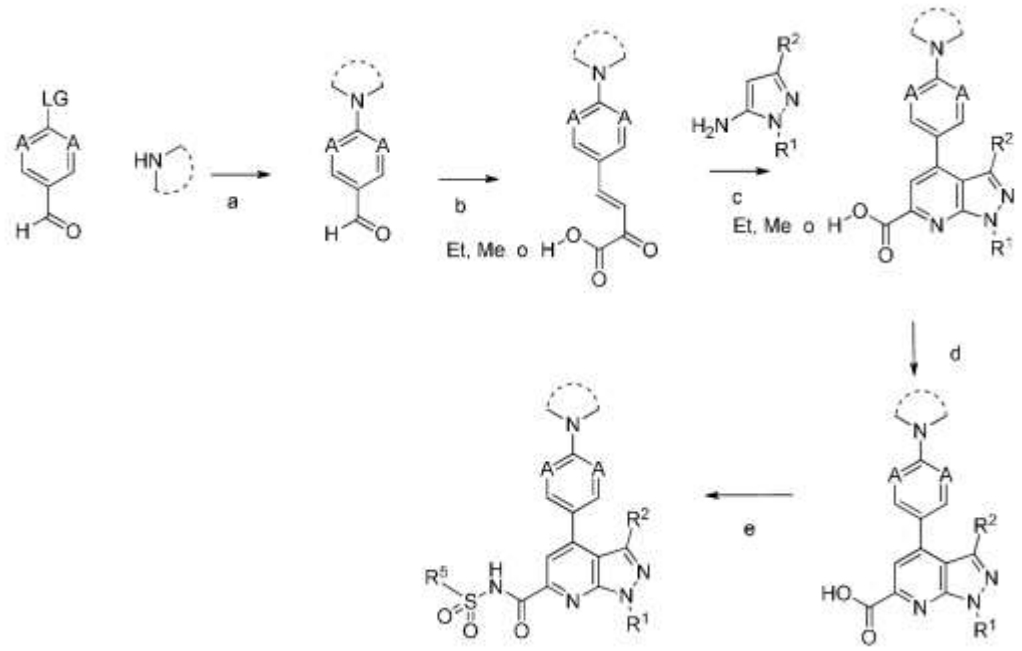
Los compuestos de la invención y los ejemplos comparativos pueden producirse de acuerdo con los siguientes esquemas.

Esquema 1: Acceso sintético general a aminopirazoles



a) método A; b) método B; c) métodos C1-C4; d) método D; e) métodos E1-E6

Esquema 2: Síntesis de compuestos finales por la ruta sintética A

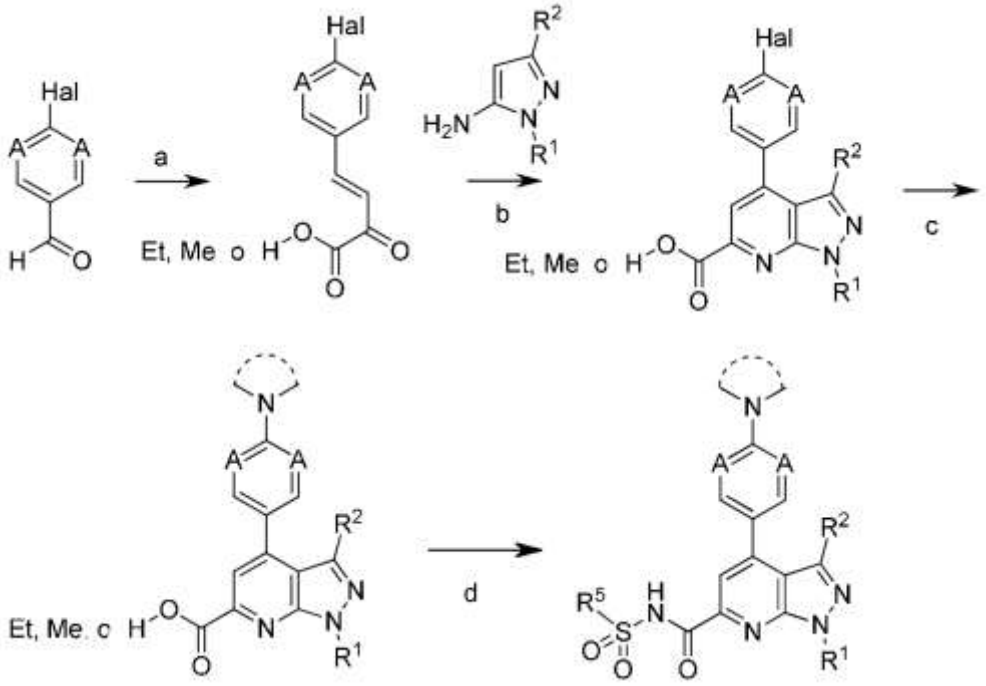


LG= F, Cl, Br

A=CH o N

a) método F; b) métodos G1-G2; c) métodos I1, J2; d) método J1; e) métodos Y1-Y10

Esquema 3: Síntesis de compuestos finales por la ruta sintética B

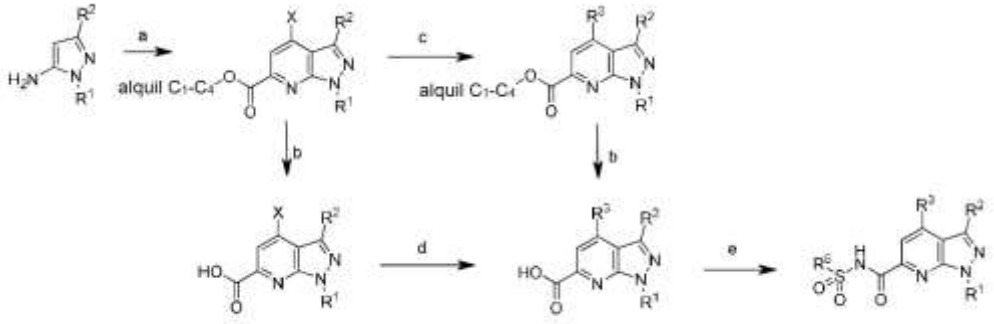


Hal= Cl, Br

A=CH, N

a) métodos G1, G2 ; b) métodos I1, J2 ; c) métodos I10, J5 ; d) métodos Y1-Y10

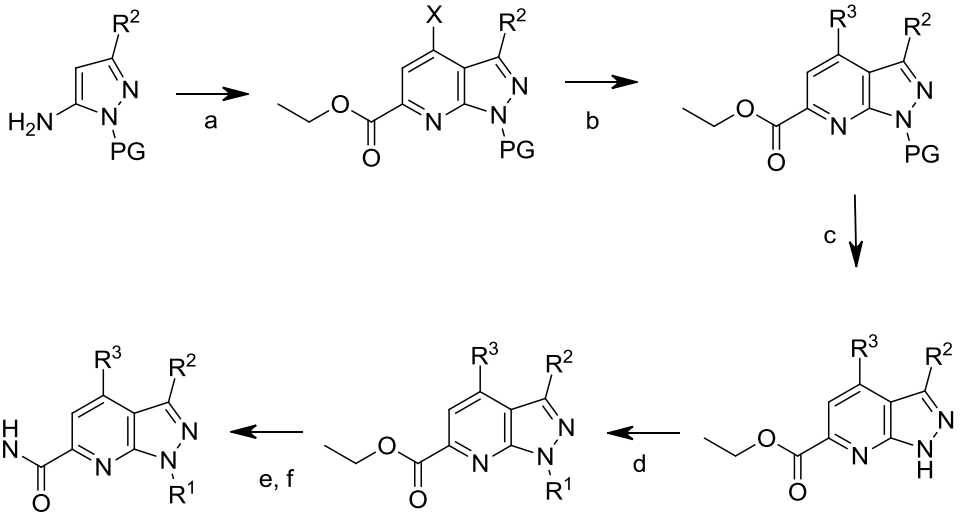
Esquema 4: Síntesis de compuestos finales por la ruta sintética C



X = Cl, Br, OTf, OH

a) métodos H1-H3, Ejemplos específicos HP12 y HP14; b) método J1, J1A; c) métodos I2, I3, I14, J13, J14 ; d) métodos J3, J4, J10; e) métodos Y1-Y10

Esquema 5: Síntesis de compuestos finales por la ruta general D



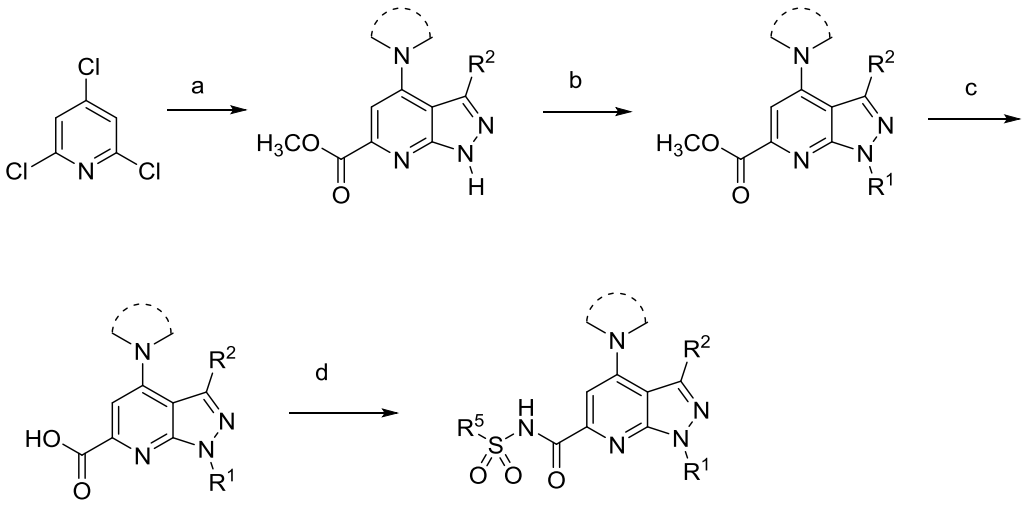
GP = grupo protector (es decir, dimetoxibencilo)

X = Cl, Br, OTf

a) método H3 y Ejemplo específico HP14; b) métodos I2, I3, I14; c) método I15;

d) métodos I4-I7, I16; e) método J1, J1A; f) métodos Y1-Y10

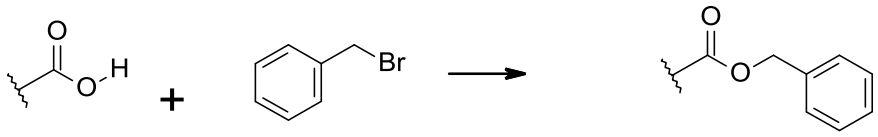
Esquema 6: Síntesis de compuestos finales por la ruta general E.



a) Ejemplo específico E509; b) métodos I4-I7, I16; c) método J1, J1A;

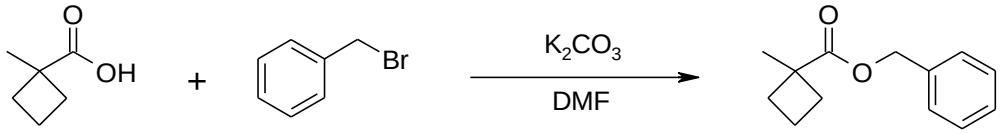
d) métodos Y1, Y4, Y5, Y8

Método A: Síntesis de bencil ésteres



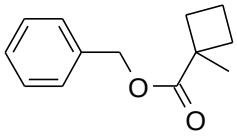
A una solución del ácido carboxílico (1.0 equiv.) en DMF seca o acetonitrilo seco se añade K_2CO_3 (1.3 equiv.), seguido de bromuro de bencilo (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía de TA a 85 ºC durante 2-4 h y después se reparte entre salmuera y acetato de etilo o diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera y cloruro de amonio saturado, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentró al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

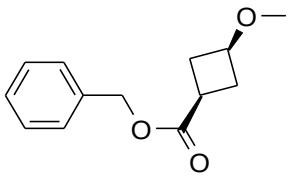
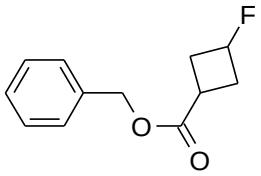
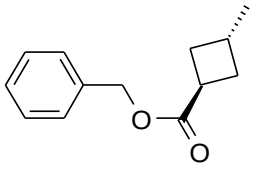
Síntesis ilustrativa del intermedio BE01: Éster bencílico del ácido 1-metil-ciclobutanocarboxílico



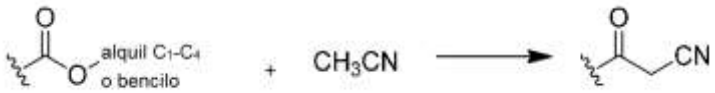
A una solución de ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (CAS: 32936-76-8, 0.5 g, 4.38 mmol, 1.0 equiv.) en DMF seca se añadió K_2CO_3 (0.787 g, 5.69 mmol, 1.3 equiv.), seguido de bromuro de bencilo (CAS: 100-39-0, 0.57 ml, 4.82 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.5 h y después se diluyó con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 90/10 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Tabla I. Lista de bencil ésteres

Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**
BE01		Éster bencílico del ácido 1-metil-ciclobutano carboxílico	32936-76-8	A, Ejemplo específico	204

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM
BE02		Éster bencílico del ácido 3-metoxi-ciclobutano carboxílico	552849-35-1	A	220
BE03		Éster bencílico del ácido 3-fluoro-ciclobutano carboxílico	122665-96-7	A	208
BE04		Éster bencílico del ácido 3-metil-ciclobutano carboxílico	87863-09-0	A	204

Método B: Formación de cianocetona



Un matraz de fondo redondo secado a la llama se enfría a TA en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de LiHMDS 1 M en THF (1.5 equiv.) se introduce en el matraz y después se enfría a -78 ºC

(baño de acetona/hielo seco). Después, se añade gota a gota MeCN seco (de 1.5 a 1.7 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a -78 ºC. En este punto, se añade gota a gota una solución de éster (1.0 equiv.) en THF seco y después la mezcla de reacción se agita a -78 ºC durante 1-2 h. La mezcla de reacción se inactiva con H_2O fría, se reparte entre acetato de etilo (o éter dietílico) y H_2O. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (o éter dietílico). Después, la fracción acuosa se acidifica a pH=1 con HCl 2 N y se extrae con acetato de etilo (o éter dietílico). Después, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa según está o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

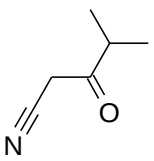
Síntesis ilustrativa de CK01: Ciclobutil-3-oxo-propionitrilo

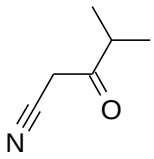
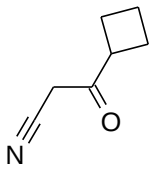
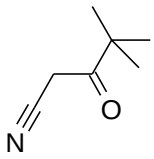
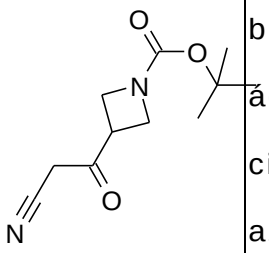
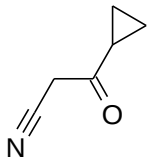


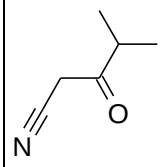
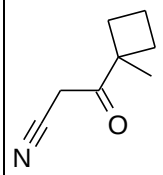
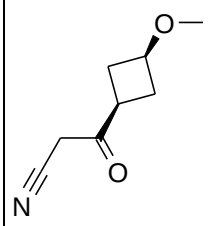
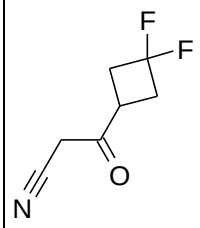
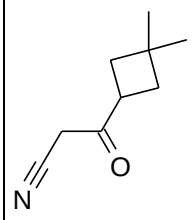
Un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1 l se equipó con 2 embudos de goteo y un septo en la parte superior del aparato. Todo el sistema se secó a la llama (pistola de calor) durante 10 minutos al vacío y después se enfrió a TA en una corriente positiva de nitrógeno (globo). Se adaptó un termómetro de baja temperatura en una corriente positiva de nitrógeno, después se canuló una solución de LiHMDS 1 N en THF (468.0 ml, 468.0 mmol, 1.5 equiv.) en el matraz usando una corriente positiva de nitrógeno. La solución se enfrió a -

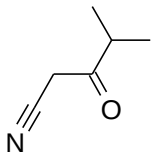
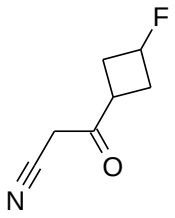
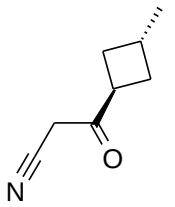
78 ºC (baño de refrigeración de hielo seco/acetona) según se confirmó con el termómetro. Se añadió MeCN seco (24.4 ml, 468.0 mmol, 1.5 equiv.) mediante una jeringa en el primer embudo de goteo, y después se añadió gota a gota (durante 20 min) en la mezcla de reacción. Después del final de la adición, la mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. En este punto, se introdujo éster etílico del ácido ciclobutanocarboxílico (CAS: 14924-53-9, 43.1 ml, 312.1 mmol, 1.0 equiv.) en forma de una solución en THF seco (106 ml) en el segundo embudo de goteo. Esta solución se añadió lentamente durante 2 h en la mezcla de reacción a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua fría, se agitó durante 30 min y se dejó calentar a TA. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y H_2O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se descartaron. Después, la capa acuosa se acidificó con 100 ml de HCl 2 N, después se extrajo con acetato de etilo (3 × 300 ml), se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Tabla II. Lista de cianocetonas

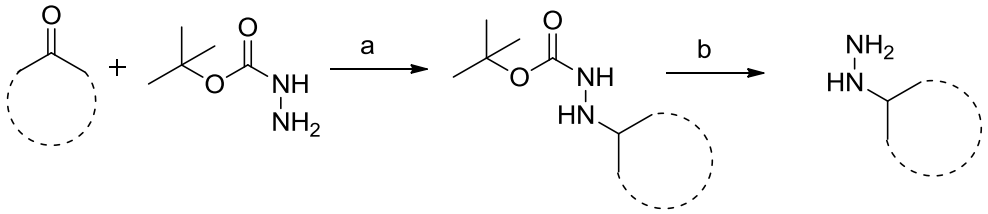
Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
29509-06-6		4-Metil-3-oxo-pentanonitrilo			111	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
29509-06-6		4-Metil-3-oxo-pentanonitrilo			111	
CK01, 118431-89-3		3-Ciclobutil-3-oxo-propionitrilo	14924-53-9	B, Ejemplo específico	123	
59997-51-2		4,4-Dimetil-3-oxo-pentanonitrilo			125	
887594-13-0		Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciano-acetil)-azetidin-1-carboxílico			224	
118431-88-2		3-Ciclopropil-3-oxo-propionitrilo			109	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
29509-06-6		4-Metil-3-oxo-pentanonitrilo			111	
CK02		3-(1-Metil-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo	BE01	B	137	138
CK03		3-(*cis*-3-Metoxi-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo	BE02	B	153	
1234616-26-2		3-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo			159	
CK04		3-(3,3-Dimetil-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo	3854-83-9	B	151	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
29509-06-6		4-Metil-3-oxo-pentanonitrilo			111	
CK05		3-(3-Fluoro-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo	BE03	B	141	
CK06		3-(*trans*-3-Metil-ciclobutil)-3-oxo-propionitrilo	BE04	B	137	

Método C: Formación de hidrazina



a) métodos C1, C2; b) métodos C3,C4

Método C1: Aminación reductora

A una solución de cetona (1 equiv.) y carbazato de *terc*-butilo (CAS: 870-46-2, 1.0 equiv.) en diclorometano anhidro a 0 ºC se añade ácido acético (2.0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (CAS: 56553-60-7, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta hasta TA

y se agita de 1 h hasta varios días (hasta 8). Después, la mezcla de reacción se basifica con una solución de hidróxido sódico 2 M y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar la *terc*-butoxi carbonil hidrazina, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Método C2: Aminación reductora

A la cetona (1 equiv.) en metanol anhidro a TA se añade carbazato de *terc*-butilo (CAS: 870-46-2, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a TA, después se añaden ácido acético (3.0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (CAS: 25895-60-7, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA de 1 h a varios días (hasta 8). Después, la mezcla de reacción se basifica con una solución de hidróxido sódico 2 M y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar la *terc*-butoxi carbonil hidrazina, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

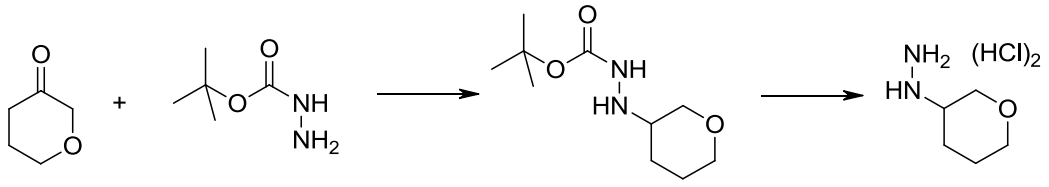
Método C3: desprotección de terc-butoxi carbonilo

A una solución de un intermedio de *terc*-butoxi carbonil hidrazina de los Métodos C1 o C2 en diclorometano anhidro a TA se añade HCl 4 M en dioxano (20 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se finaliza la reacción. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan dos veces con éter dietílico y se secan al vacío para proporcionar la hidrazina que se usa como tal.

Método C4: desprotección de terc-butoxi carbonilo

Un intermedio de *terc*-butoxi carbonil hidrazina de los Métodos C1 o C2 se agita a TA en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético hasta que se finaliza la reacción. La mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se recoge tres veces con tolueno y se concentra al vacío para proporcionar la hidrazina que se usa como tal.

Síntesis ilustrativa de H01: Sal diclorhidrato de (tetrahidro-piran-3-il)-hidrazina



Etapa 1: N-(tetrahidropiran-3-ilamino)carbamato de terc-butilo

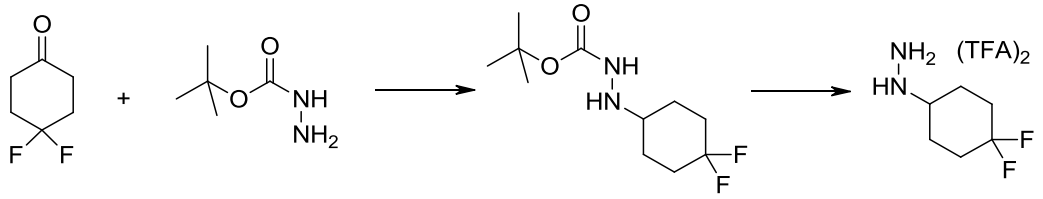
A una solución de dihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona (CAS: 23462-75-1, 0.6 g, 5.99 mmol, 1.0 equiv.) y carbazato de *terc*-butilo (CAS: 870-46-2, 0.792 g, 5.99 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 ºC se añadió ácido acético (0.685 ml, 11.98 mmol, 2.0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (CAS: 56553-60-7, 3.81 g, 17.97 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó

durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se basificó con una solución de hidróxido sódico 2 M (45 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: 70/30 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar 2-(oxan-3-il)hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: Sal diclorhidrato de (tetrahidro-piran-3-il)-hidrazina

A una solución de 2-(oxan-3-il)hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la Etapa 1 (0.534 g, 2.46 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (1.74 ml) a TA se añadió HCl 4 M en dioxano (12.34 ml, 49.38 mmol, 20 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó dos veces con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, H01.

Síntesis ilustrativa de H02: Bis(trifluoroacetato) de 4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina



Etapa 1: N-[(4,4-difluorociclohexil)amino]carbamato de terc-butilo

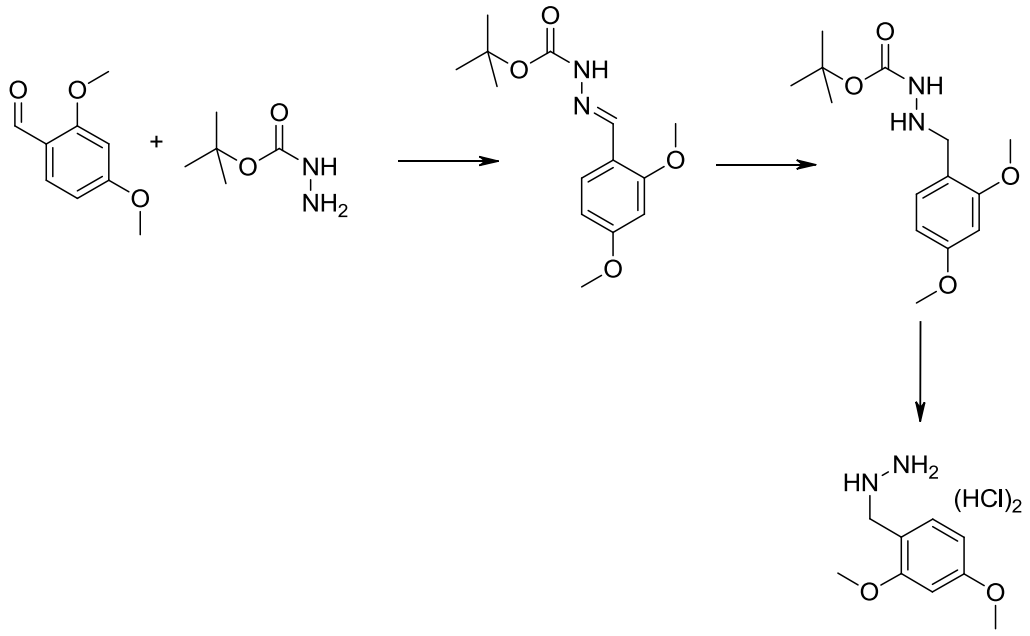
A 4,4-difluorociclohexanona (CAS: 22515-18-0, 0.4 g, 2.98 mmol, 1.0 equiv.) en metanol anhidro (8.5 ml) a TA se añadió carbazato de *terc*-butilo (CAS: 870-46-2, 0.394 g, 2.98 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a TA y después se añadieron ácido acético (0.51 ml, 8.95 mmol, 3.0 equiv.) y cianoborohidruro sódico (CAS: 25895-60-7, 0.281 g, 4.47 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se basificó con una solución de hidróxido sódico 2 M (22 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 50/50 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar 2-(4,4-difluorociclohexil)hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: Bis(trifluoroacetato) de 4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina

El intermedio de 2-(4,4-difluorociclohexil)hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la Etapa 1 (0.2 g, 0.8 mmol, 1 equiv.) se agitó a TA en una mezcla 1:1 de diclorometano (0.65 ml) y ácido trifluoroacético (0.65 ml) durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

El residuo se recogió tres veces con tolueno y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, H02.

Síntesis de H04: Sal diclorhidrato de (2,4-dimetoxi-bencil)-hidrazina



Etapa 1: N-[(E)-(2,4-dimetoxifenil)metilenoamino]carbamato de terc-butilo

A 2,4-dimetoxibenzaldehído (CAS: 613-45-6, 37.82 g, 228 mmol, 1.0 equiv.) en metanol a TA se añadió carbazato de *terc*-butilo (CAS: 870-46-2, 30.08 g, 228 mmol, 1.0 equiv.) y $MgSO_4$ (18.9 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter dietílico (120 ml) y se agitó a TA. La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó tres veces con

éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 2-[(2,4-dimetoxifenil)metilideno]hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

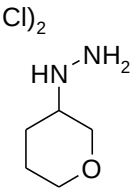
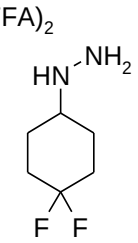
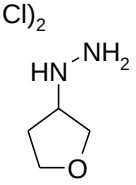
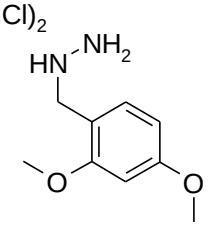
Etapa 2: N-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]carbamato de terc-butilo

Un matraz de fondo de 2 l en una atmósfera de nitrógeno se cargó con metanol (1.3 l), paladio al 10 % sobre carbono (13.6g) y 2-[(2,4-dimetoxifenil)metilideno]hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la Etapa 1 (68.41 g, 228 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se puso al vacío, después se cargó con hidrógeno y se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo, gradiente de 50/50 a 40/60) para proporcionar 2-[(2,4-dimetoxifenil)metil]hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

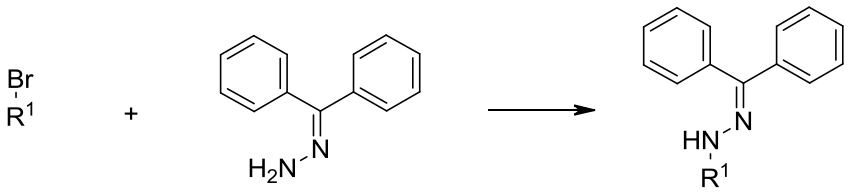
Etapa 3: Sal diclorhidrato de (2,4-dimetoxi-bencil)-hidrazina

Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 2-[(2,4-dimetoxifenil)metil]hidrazin-1-carboxilato de *terc*-butilo de la Etapa 2 (59.8 g, 211 mmol, 1.0 equiv.), después se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (600 ml, 2400 mmol, 11.35 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó tres veces con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, H04.

Tabla III. Lista de Hidrazinas

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
H 01		(Tetrahidro-piran-3-il)-hidrazina Sal diclorhidrato	23462-75-1	Ejemplo específico C1, C3	116	
H 02		(4,4-Difluoro-ciclohexil)-hidrazina Sal de ácido di–trifluoroacético	22515-18-0	Ejemplo específico C2, C4	150	
H 03		(Tetrahidro-furan-3-il)-hidrazina Sal diclorhidrato	22929-52-8	C2, C3	102	
H 04		(2,4-Dimetoxi-bencil)-hidrazina Sal diclorhidrato	613-45-6	Ejemplo específico	182	183

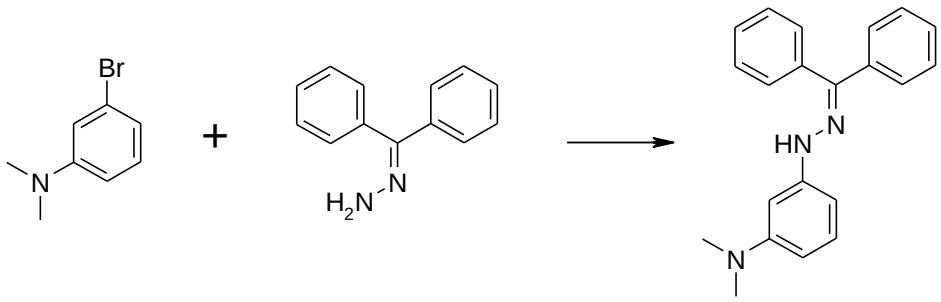
Método D: Formación de Aril hidrazonas



R^1 = fenilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros

Un bromuro de arilo (1.05 equiv.), benzofenona hidrazona (CAS: 5350-57-2, 1.0 equiv.) y *rac*-BINAP (CAS: 98327-87-8, 0.06 equiv.) se introducen en un matraz de fondo redondo a TA y se suspenden en tolueno anhidro. La suspensión se purga con argón (burbujeo). Después, se añaden acetato de paladio (II) (CAS: 3375-31-3, 0.02 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, 1.3 equiv.) y la suspensión resultante se purga de nuevo con argón. La mezcla de reacción se calienta a 100 ºC hasta que se finaliza la reacción. La mezcla de reacción se enfría a TA y se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y el filtrado se concentra al vacío. El compuesto del título se obtiene a partir del filtrado en bruto mediante precipitación en un disolvente adecuado o mediante purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo).

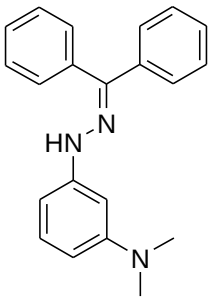
Síntesis ilustrativa de ArH01: [3-(N'-Benzhidrilideno-hidrazino)-fenil]-dimetil-amina

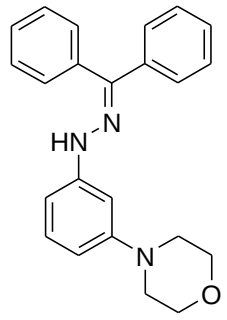
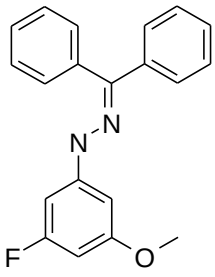
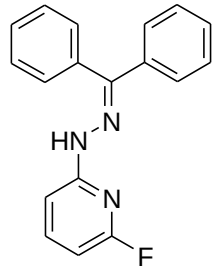
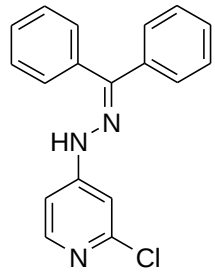


Se combinaron 3-bromo-*N*,*N*-dimetilanilina (CAS:16518-62-0, 18.55 ml, 130 mmol, 1.05 equiv.), benzofenona hidrazona (CAS: 5350-57-2, 24.29 g, 124 mmol, 1.0 equiv.) y *rac*-BINAP (CAS: 98327-

87-8, 4.62g, 7.43 mmol, 0.06 equiv.) en un matraz de fondo redondo a TA y se suspendieron en tolueno anhidro (80 ml). La suspensión se purgó con argón (burbujeo) y después se añadieron acetato de paladio (II) (CAS: 3375-31-3, 0.556 g, 2.48 mmol, 0.02 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, 15.46 g, 161 mmol, 1.3 equiv.). La suspensión resultante se purgó de nuevo con argón y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter dietílico y se agitó a TA. La suspensión resultante se filtró. El sólido recogido se lavó dos veces con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

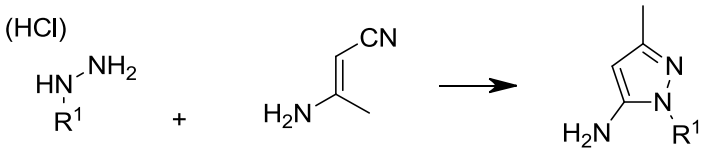
Tabla IV. Lista de arilhidrazonas

Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
ArH01		[3-(*N*'-Benzhidrilideno-hidrazino)-fenil]-dimetil-amina	16518-62-0	Ejemplo específico D	315	316

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ArH02		*N*-Benzhidrilideno-*N*'-(3-morfolin-4-il-fenil)-hidrazina	197846-82-5	D	357	358
ArH03		*N*-Benzhidrilideno-*N*'-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-hidrazina	29578-39-0	D	320	321
ArH04		*N*-Benzhidrilideno-*N*'-(6-fluoro-piridin-2-il)-hidrazina	144100-07-2	D	291	292
ArH05		*N*-Benzhidrilideno-*N*'-(2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina	73583-37-6	D	308	309

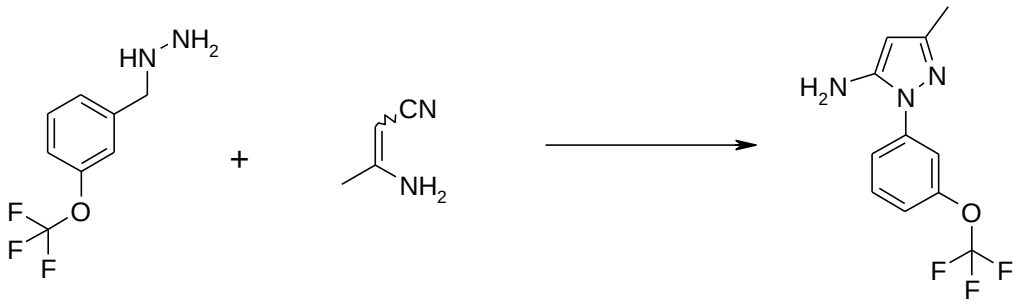
Métodos E1-E7: Síntesis de aminopirazoles

Método E1: Ciclación de hidrazinas con 3-aminocrotononitrilo



Se calientan 3-aminocrotononitrilo (CAS: 1118-61-2, 1.1 equiv.), el clorhidrato de hidrazina (1.0 equiv.) y unas pocas gotas de solución 1 N de HCl en EtOH a reflujo hasta que se finaliza la reacción. La mezcla de reacción se enfría a TA y después se diluye con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtran a través de un separador de fases y se concentran al vacío para proporcionar el aminopirazol que se usa como tal.

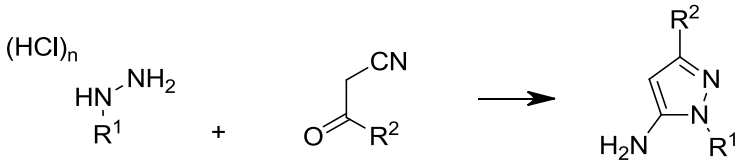
Síntesis ilustrativa de AMP01: (5-Metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina



Se calentaron a reflujo 3-aminocrotononitrilo (CAS: 1118-61-2, 0.5 g, 6.09 mmol, 1.1 eq;), clorhidrato de 3-(trifluorometoxi)fenilhidrazina (1.27 g, 5.54 mmol, 1.0 equiv.) y dos gotas de una solución 1 N de HCl en EtOH (1.5 ml) durante una

noche. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó como tal.

Método E2: Ciclación de sales clorhidrato de hidrazinas con ciano cetonas



n = 1 o 2

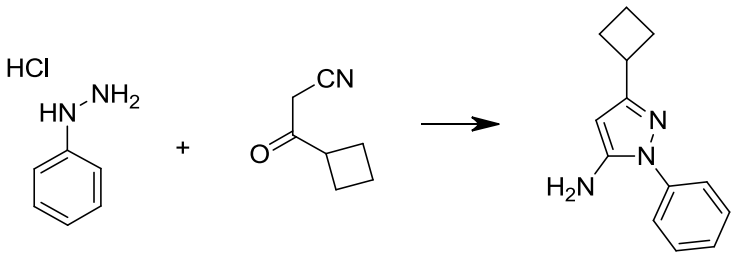
Un matraz de fondo redondo se carga con la cianocetona (de 1.0 a 1.5 equiv.), el clorhidrato o diclorhidrato de hidrazina (1 equiv.) y EtOH. Esta mezcla se agita a una temperatura que varía de TA a etanol a reflujo hasta que se finaliza la reacción. Después, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar una mezcla en bruto, que se usa como tal o se somete a uno de los siguientes procesos:

También, la mezcla en bruto se recoge en un disolvente adecuado. La suspensión resultante se filtra y los sólidos se lavan con el mismo disolvente y se secan al vacío para proporcionar el aminopirazol en forma de su sal clorhidrato, que se usa como tal o se recoge en acetato de etilo o diclorometano y se basifica con una solución saturada de carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con

acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el aminopirazol en forma de su base libre, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

O como alternativa, esta mezcla en bruto se reparte entre agua y acetato de etilo o diclorometano. Las dos fases se separan y la fase acuosa se lava con acetato de etilo o diclorometano, se basifica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el aminopirazol en forma de su base libre, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

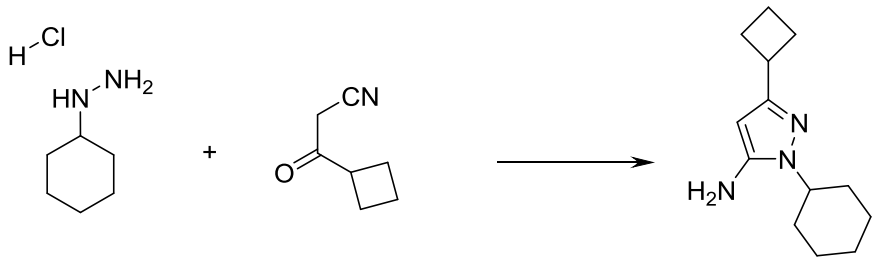
Síntesis ilustrativa de AMP29: 5-Ciclobutil-2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (CK01, 19.6 g, 159 mmol, 1.1 equiv.), clorhidrato de fenilhidrazina (CAS: 59-88-1, 20.92 g, 145 mmol, 1.0 equiv.) y EtOH (210 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío

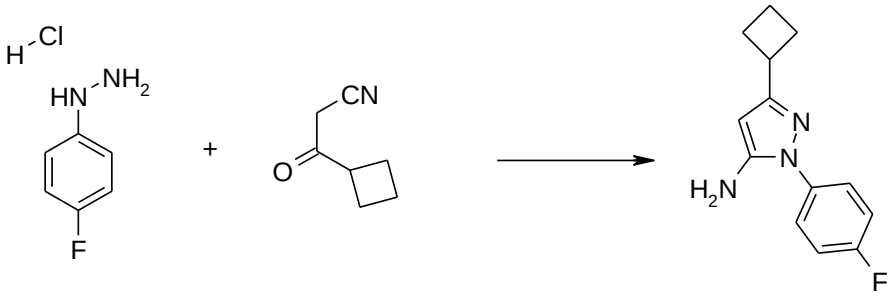
para proporcionar una mezcla en bruto, que se recogió en éter dietílico. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato, que se recogió en diclorometano y se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de su base libre.

*Síntesis ilustrativa de AMP 35: 5-Ciclobutil-2-ciclohexil-2*H*-pirazol-3-ilamina*



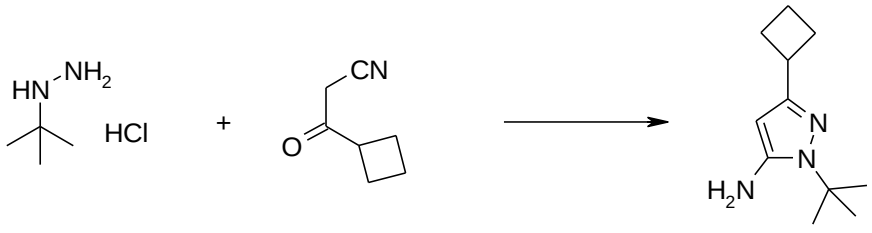
Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (CK01, [118431-89-3], 20.4 g, 166 mmol), clorhidrato de ciclohexilhidrazina ([24214-73-1], 25 g, 166 mmol) y EtOH (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió a TA. Después, la mezcla se concentró y se añadió agua (150 ml). El pH se modificó hasta pH = 7 con una solución saturada de K_2CO_3. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica obtenida se secó y se concentró para dar un sólido de color amarillo. La trituración con MTBE dio el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de AMP93: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (CK01, 10 g, 81.4 mmol), clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina ([823-85-8], 12 g, 74 mmol) y EtOH (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a TA. La mitad del disolvente se retiró al vacío. La mezcla se agitó vigorosamente y se añadió éter diisopropílico (350 ml). La agitación se continuó durante 1 hora, y el precipitado formado se filtró, se lavó con diisopropil éter y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

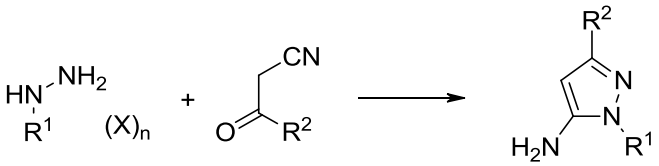
Síntesis ilustrativa de AMP94: 1-terc-butil-3-ciclobutil-1H-pirazol-5-amina



Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo (CK01, 12.3 g, 0.1 mol), clorhidrato de *terc*-butilhidrazina ([7400-27-3], 13.5 g, 0.11 mol) y EtOH (150 ml). La

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y se enfrió a TA. La mitad del disolvente se retiró mediante concentración al vacío y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con éter dietílico y *n*-pentano. El filtrado se dejó en reposo durante 1 hora y el precipitado formado se recogió de nuevo por filtración y se lavó con éter dietílico y *n*-pentano. Los sólidos combinados se agitaron en acetato de etilo y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título.

Método E3: Ciclación de ciano cetonas con hidrazinas en forma de la base libre, clorhidrato o sal de TFA, en presencia de una base orgánica



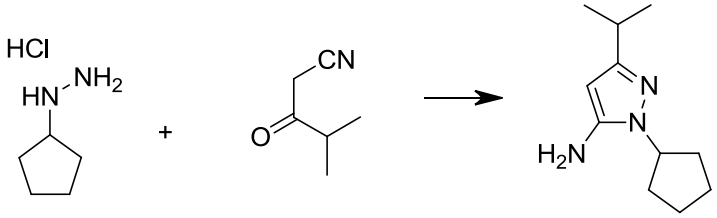
X = HCl o TFA

n= 0, 1, 2

A la hidrazina en forma de la base libre o como un clorhidrato o una mono o di-sal de ácido trifluoroacético (1 equiv.) y la cianocetona (de 1.0 a 1.5 equiv.) en etanol o tolueno a TA se añade DIPEA (de 0 a 2.0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que se finaliza la reacción. La mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar una mezcla en bruto, que se usa como tal o se purifica por cromatografía

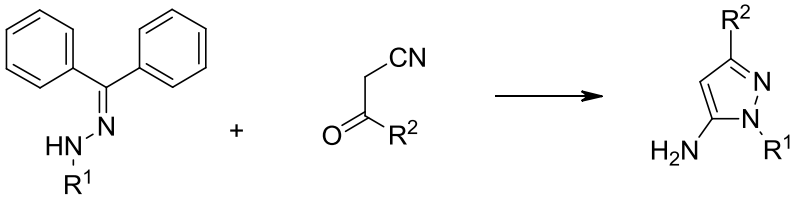
ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el aminopirazol en forma de su base libre.

Síntesis ilustrativa de AMP26: 2-Ciclopentil-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina



A clorhidrato de ciclopentilhidrazina (CAS: 24214-72-0, 0.35 g, 2.56 mmol, 1.0 equiv.) y 4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS: 29509-06-6, 0.33 ml, 2.82 mmol, 1.1 equiv.) en tolueno (12.8 ml) a TA se añadió DIPEA (0.82 ml, 5.12 mmol, 2.0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 30/70 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Método E4: Ciclación de arilhidrazonas con cianocetonas



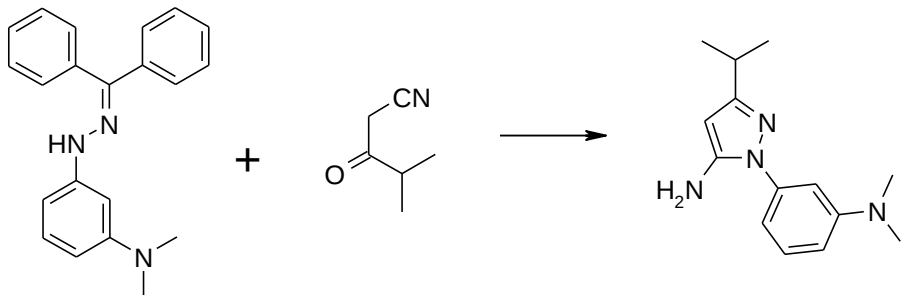
A la arilhidrazona (1 equiv.) y la cianocetona (de 1.0 a 2 equiv.) en etanol a TA se añade una solución acuosa de HCl 2 M o HCl 12 M (5 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta

que se finaliza la reacción. Después, la mezcla de reacción se enfría a TA y se somete a uno de los siguientes procesos.

La mezcla de reacción se concentra a sequedad al vacío para proporcionar una mezcla en bruto. El aminopirazol se obtiene a partir de esta mezcla en bruto mediante precipitación en un disolvente adecuado para proporcionar el aminopirazol en forma de su sal clorhidrato y se usa como tal.

El etanol de la mezcla de reacción se retira al vacío. El residuo acuoso resultante se diluye con una solución acuosa de HCl 2 M, se lava con diclorometano, después se basifica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el aminopirazol en forma de una base libre, que se usa como tal o se purifica adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

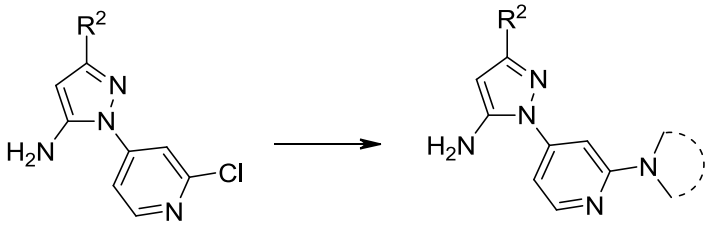
Síntesis ilustrativa de AMP06: 2-(3-Dimetilamino-fenil)-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina



A [3-(*N*'-benzhidrilideno-hidrazino)-fenil]-dimetil-amina (ArH01, 25.57g, 81 mmol, 1 equiv.) y 4-metil-3-oxo-pentanonitrilo (CAS:

29509-06-6, 10.57 ml, 89.2 mmol, 1.1 equiv.) en etanol (255 ml) a TA se añadió una solución acuosa de HCl 2 M (203 ml, 405 mmol, 5 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el etanol de la mezcla de reacción se retiró al vacío. El residuo acuoso resultante se diluyó con una solución acuosa de HCl 2 M, se lavó con diclorometano, después se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó como tal.

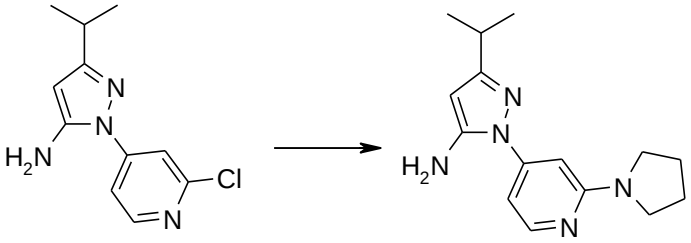
Método E5: SNAr en intermedios de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-il-2H-pirazol-3-ilamina



Un tubo cerrado herméticamente se carga con el intermedio de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-il-2*H*-pirazol-3-ilamina (1 equiv.), la amina (de 10 a 15 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y DMA. Esta mezcla se calienta a una temperatura que varía de 130 ºC a 160 ºC hasta que se finaliza la reacción. Después, la mezcla de reacción se enfría a TA y se reparte entre acetato de etilo y agua. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$,

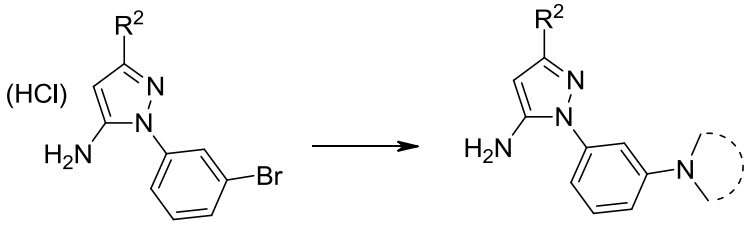
se filtran y se concentran al vacío. El aminopirazol sustituido se obtiene a partir de la mezcla en bruto por precipitación o por purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de AMP22: 5-Isopropil-2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-2H-pirazol-3-ilamina



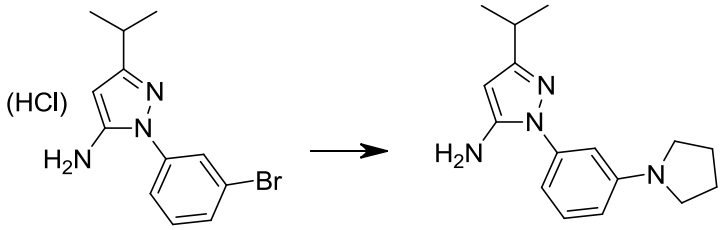
Un tubo cerrado herméticamente se cargó con el intermedio de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-il-2*H*-pirazol-3-ilamina (AMP20, 1.2 g, 5.07 mmol, 1 equiv.), pirrolidina (CAS: 123-75-1, 4 ml, 50.7 mmol, 10 equiv.), DIPEA (2.6 ml, 15.2 mmol, 3 equiv.) y DMA (10 ml). Esta mezcla se calentó a 130 ºC durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se introdujo más pirrolidina (CAS: 123-75-1, 1 ml, 12.67 mmol, 2.5 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó a 130 ºC durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (tres veces) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 97/3 de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título.

Método E6: Acoplamiento de Buchwald



Al intermedio de sal clorhidrato de 2-(3-bromo-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina (1 equiv.) en THF anhidro a TA, en una atmósfera de nitrógeno, se añade la amina (1.2 equiv.), una solución de LiHMDS 1 N en THF (5 equiv.) y XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se finaliza la reacción. La mezcla de reacción se hidroliza con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con diclorometano. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El aminopirazol sustituido se obtiene a partir de la mezcla en bruto mediante purificación con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo).

Síntesis ilustrativa de AMP11: 5-Isopropil-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina



A la sal clorhidrato de 2-(3-bromo-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina (AMP05, 0.5g, 1.58 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (5 ml)

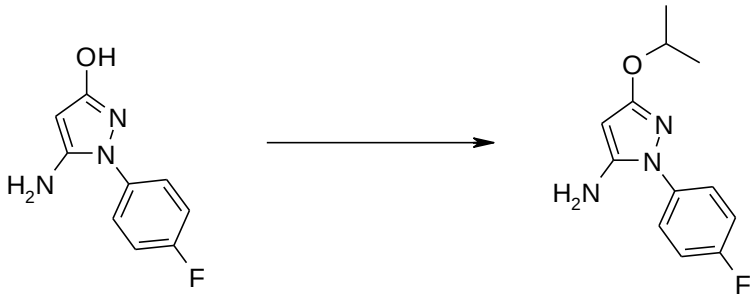
a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió pirrolidina (CAS: 123-75-1, 0.16 ml, 1.9 mmol, 1.2 equiv.), una solución de LiHMDS 1 N en THF (8 ml, 8 mmol, 5 equiv.) y XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.117 g, 0.16 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con diclorometano. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 65/35 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Método E7: O-alquilación de análogos de 5-aminopirazol-3-ol



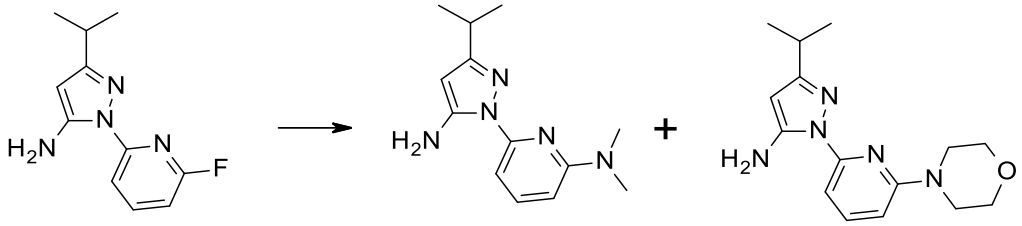
Una suspensión de derivado de 5-aminopirazol-3-ol (1 equiv.), carbonato de cesio (1.2 equiv.) y 2-bromopropano (1 equiv.) en *N*-metilpirrolidina se agita a TA durante 20 a 72 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto *O*-alquilado se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de AMP96: 1-(4-fluorofenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazol-5-amina



Una suspensión de 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-ol ([1247169-18-1], 800 mg, 4.14 mmol), carbonato de cesio (2.15 g, 4.97 mmol) y 2-bromopropano (516 µl, 4.14 mmol) en *N*-metilpirrolidina (8 ml) se agita a TA durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para producir el compuesto del título.

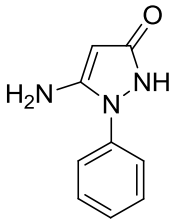
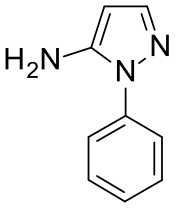
Síntesis de los intermedios AMP18 y AMP19: [6-(5-Amino-3-isopropil-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina y 5-Isopropil-2-(6-morfolin-4-il-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ilamina

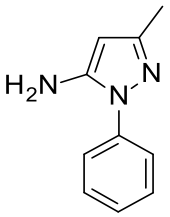
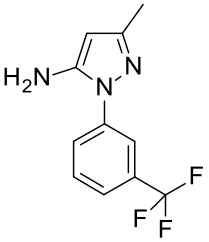
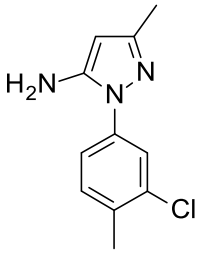
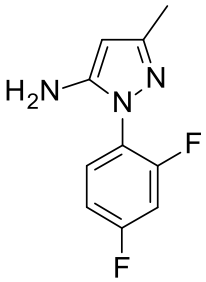


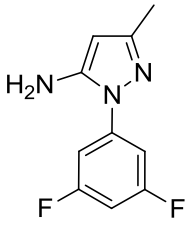
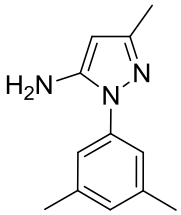
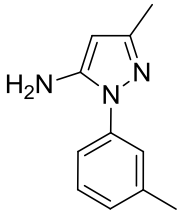
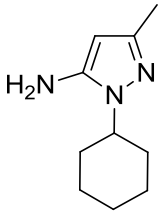
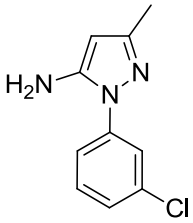
Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-(6-fluoro-piridin-2-il)-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamina (AMP17, 0.2 g, 0.91

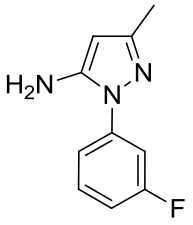
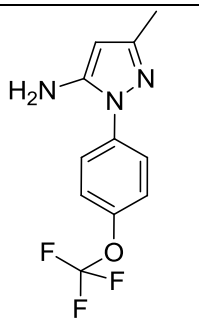
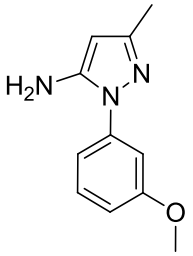
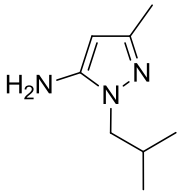
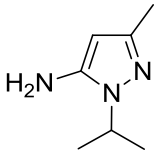
mmol, 1 equiv.), morfolina (CAS: 110-91-8, 0.12 ml, 1.37 mmol, 1.5 equiv.), DIPEA (0.19 ml, 1.09 mmol, 1.2 equiv.) y DMF (2 ml). Esta mezcla se calentó a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (tres veces) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 60/40 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar los dos compuestos del título.

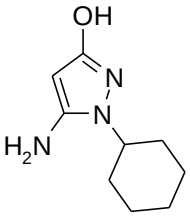
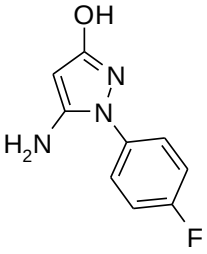
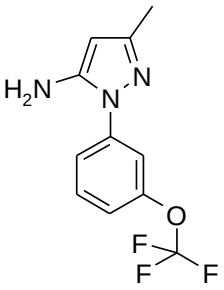
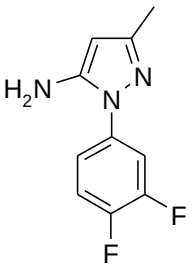
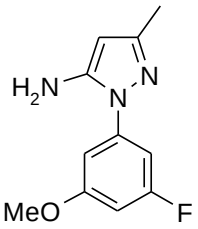
Tabla V. Lista de aminopirazoles

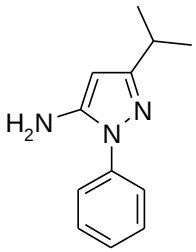
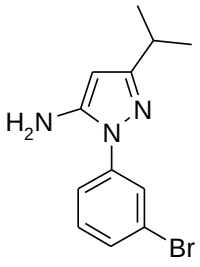
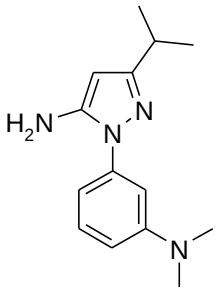
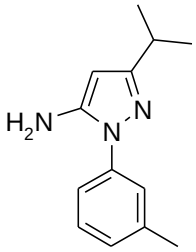
Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
70373-98-7		5-Amino-1-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona			175	
826-85-7		2-Fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina			159	

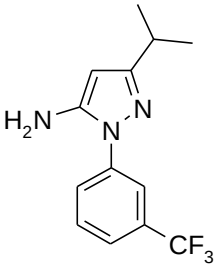
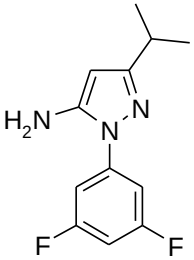
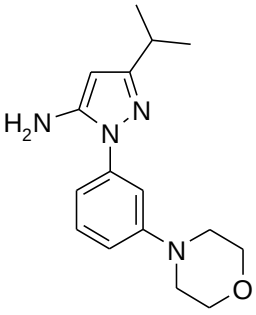
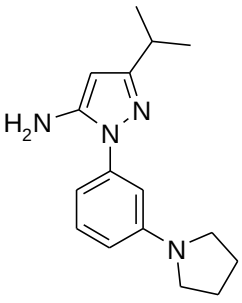
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
1131-18-6		5-Metil-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina			173	
345-07-3		5-Metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina			241	
86647-29-9		2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			221	
380569-79-9		2-(2,4-Difluoro-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			209	

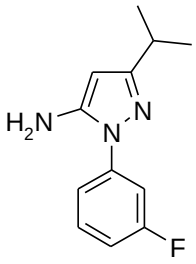
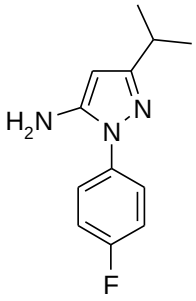
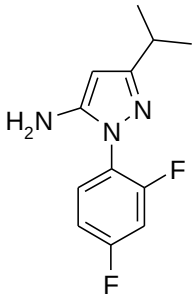
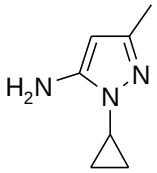
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
12327 96-65-4		2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			209	
89001 0-89-6		2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			201	
92721-83-0		5-Metil-2-*m*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina			187	
56547-82-1		2-Ciclohexil-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			179	
40401-41-0		2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			207	

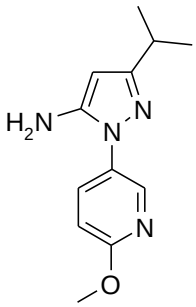
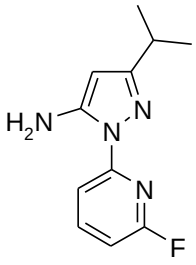
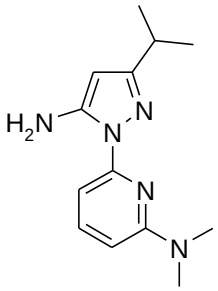
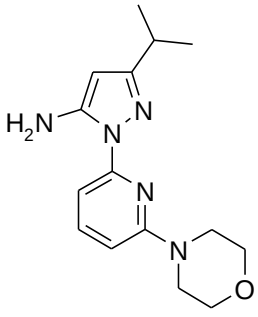
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
105438-45-7		2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			191	
497141-59-0		5-Metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina			257	
92721-94-3		2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			203	
3524-36-5		2-Isobutil-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			153	
1124-16-9		2-Isopropil-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina			139	

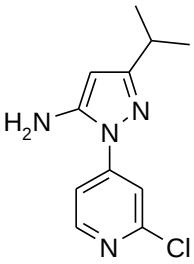
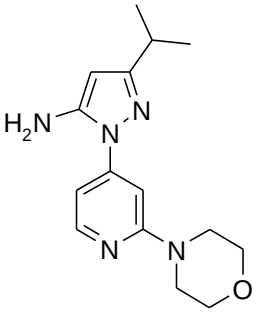
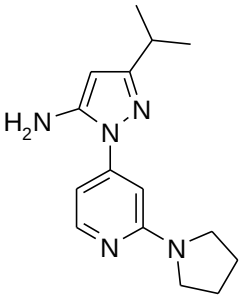
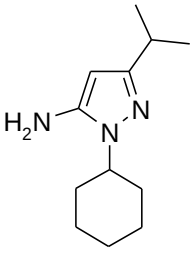
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
436088-86-7		5-Amino-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-ol			181	
1247169-18-1		5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-ol			193	
AMP01		5-Metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	133115-55-6, 1118-61-2	Ejemplo específico E1	257	258
AMP02		2-(3,4-Difluoro-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina	161886-22-2, 1118-22-2	E1	209	210
AMP03		2-(3-Fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina	ArH03, 1118-61-2	E4	221	222

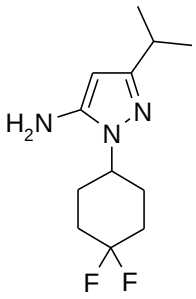
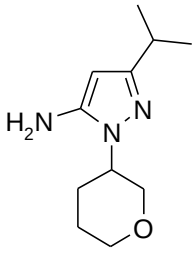
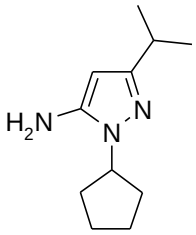
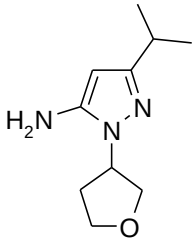
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP04		5-Isopropil-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	100-63-0, 29509-06-6	E3	201	202
AMP05		2-(3-Bromo-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	27246-81-7, 29509-06-6	E2	280	281
AMP06		2-(3-Dimetilamino-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	ArH01, 29509-06-6	Ejemplo específico E4	244	245
AMP07		5-Isopropil-2-*m*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina	637-04-7, 29509-06-6	E2	215	216

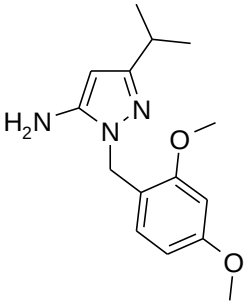
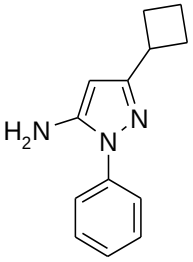
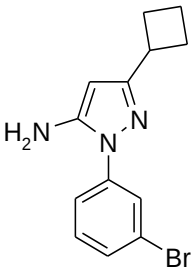
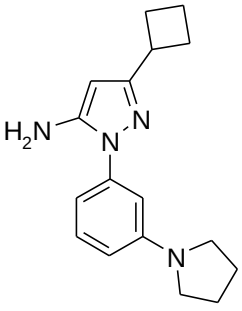
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP08		5-Isopropil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	368-78-5, 29509-06-6	E3	269	270
AMP09		2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	134993-88-7, 29509-06-6	E2	237	238
AMP10		5-Isopropil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	ArH02, 29509-06-6	E4	286	287
AMP11		5-Isopropil-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP05	Ejemplo específico E6	270	271

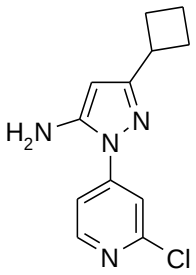
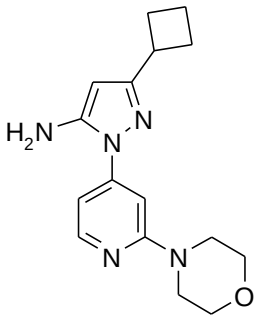
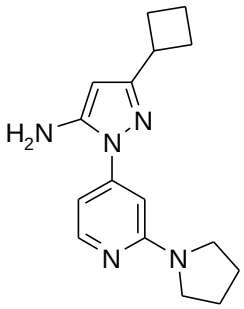
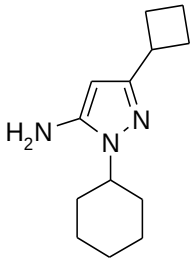
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP12		2-(3-Fluoro-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	502496-27-7, 2950906-6	E2	219	220
AMP13		2-(4-Fluoro-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	823-85-8, 29509-06-6	E2	219	220
AMP14		2-(2,4-Difluoro-fenil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	51523-79-6, 29509-06-6	E2	237	238
AMP15		2-Ciclopropil-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina	213764-25-1, 1118-61-2	E1	137	138

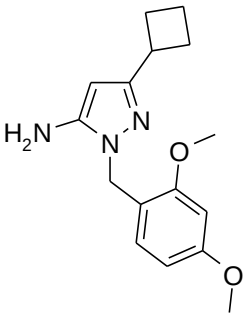
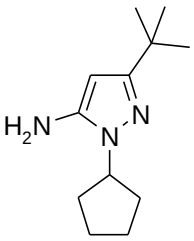
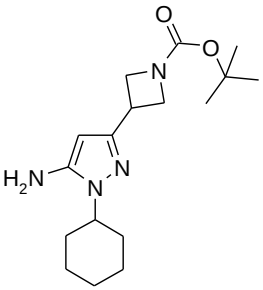
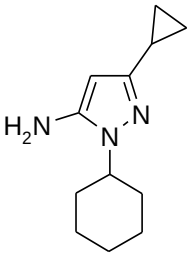
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP16		5-Isopropil-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	179543-88-5, 29509-06-6	E2	232	233
AMP17		2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	ArH04, 29509-06-6	E4	220	221
AMP18		[6-(5-Amino-3-isopropil-pirazol-1-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina	AMP17	Ejemplo específico	245	246
AMP19		5-Isopropil-2-(6-morfolin-4-il-piridin-2-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP17	Ejemplo específico	287	288

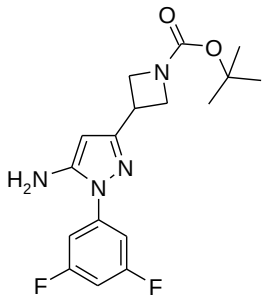
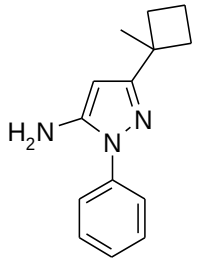
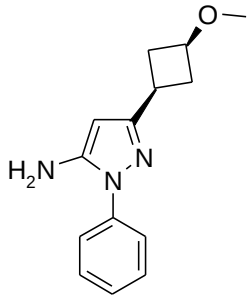
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP20		2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	ArH05, 29509-06-6	E4	237	238
AMP21		5-Isopropil-2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP20	E5	287	288
AMP22		5-Isopropil-2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP20	Ejemplo específico E5	271	272
AMP23		2-Ciclohexil-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	30929-57-8, 29509-06-6	E2	207	208

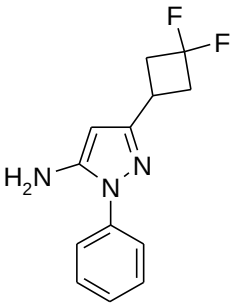
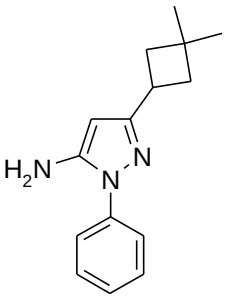
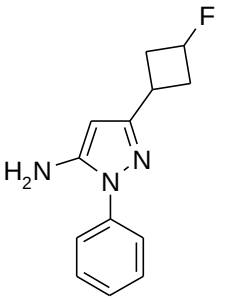
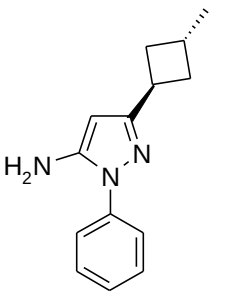
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP24		2-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	H02, 29509-06-6	E3	243	244
AMP25		5-Isopropil-2-(tetrahidro-piran-3-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	H01, 29509-06-6	E3	209	210
AMP26		2-Ciclopentil-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	24214-72-0, 29509-06-6	Ejemplo específico E3	193	194
AMP27		5-Isopropil-2-(tetrahidro-furan-3-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	H03, 29509-06-6	E3	195	196

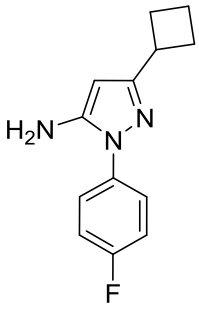
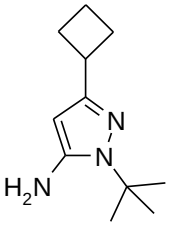
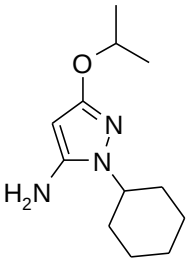
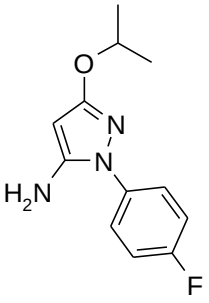
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP28		2-(2,4-Dimetoxi-bencil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	H04, 29509-06-6	E2	275	276
AMP29		5-Ciclobutil-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, CK01	Ejemplo específico E2	213	214
AMP30		2-(3-Bromo-fenil)-5-ciclobutil-2*H*-pirazol-3-ilamina	27246-81-7, CK01	E3	292	293
AMP31		5-Ciclobutil-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP30	E6	282	283

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP32		2-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-ciclobutil-2*H*-pirazol-3-ilamina	700811-29-6, CK01	E3	248	249
AMP33		5-Ciclobutil-2-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP32	E5	299	300
AMP34		5-Ciclobutil-2-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-2*H*-pirazol-3-ilamina	AMP32	E5	283	284
AMP35		5-Ciclobutil-2-ciclohexil-2*H*-pirazol-3-ilamina	30929-57-8, CK01	E2, Ejemplo específico	219	220

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP36		5-Ciclobutil-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-2*H*-pirazol-3-ilamina	H04, CK01	E2	287	288
AMP37		5-*terc*-Butil-2-ciclopentil-2*H*-pirazol-3-ilamina	24214-72-0, 599917-51-2	E2	207	208
AMP38		Éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-amino-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-il)-azetidin-1-carboxílico	30929-57-8, 887594-13-0	E2	320	321
AMP39		2-Ciclohexil-5-ciclopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina	30929-57-8, 118431-88-2	E2	205	206

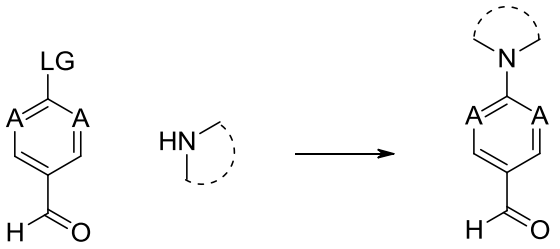
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP40		Éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-amino-1-(3,5-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-azetidin-1-carboxílico	134993-88-7, 887594-13-0	E2	350	295[1]
AMP41		5-(1-Metil-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	100-63-0, CK02	E3	227	228
AMP42		5-(3-Metoxi-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, CK03	E2	243	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP43		5-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, 1234616-26-2	E2	249	
AMP44		5-(3,3-Dimetil-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, CK04	E2	241	
AMP45		5-(3-Fluoro-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, CK05	E2	231	
AMP46		5-(*trans*-3-Metil-ciclobutil)-2-fenil-2*H*-pirazol-3-ilamina	59-88-1, CK06	E2	227.31	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AMP93		3-Ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina	823-85-8, CK01	Ejemplo específico	231	232
AMP94		1-*terc*-Butil-3-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-amina	7400-27-3, 118431-89-3	Ejemplo específico	193	194
AMP95		1-Ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazol-5-amina	436088-86-7	E7	223	224
AMP96		1-(4-Fluorofenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazol-5-amina	1247169-18-1	E7, Ejemplo específico	235	236

$(M\text{-}tBu+H)^+$

Método F: Síntesis de aldehídos mediante SNAr

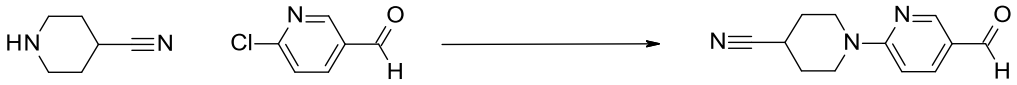


A es CH o N

LG es F, Cl o Br

Una solución del aldehído (1 equiv.), la amina (de 1.3 a 2 equiv.) y la base (DIPEA o K_2CO_3) (2 equiv.) se prepara en acetonitrilo, DMSO o DMA. Esta mezcla se calienta en condiciones térmicas o irradiaciones de microondas a una temperatura que varía de 85 ºC a 150 ºC. La reacción se trata por filtración de la base cuando se necesita o diluyendo la mezcla de reacción con acetato de etilo o DCM y lavando la fase orgánica con agua y salmuera. En todos los casos, la fase orgánica se concentra a presión reducida y el residuo en bruto se usa como tal o se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida o precipitación para dar el compuesto del título.

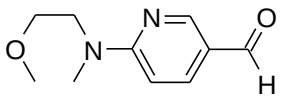
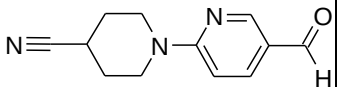
Síntesis ilustrativa de ALD02: 5'-Formil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonitrilo

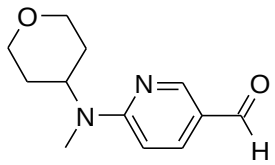
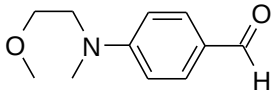
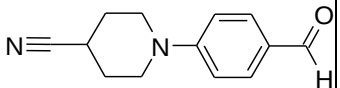
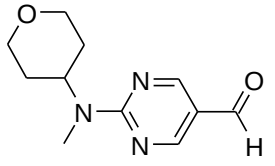


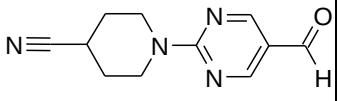
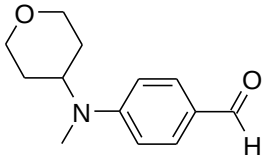
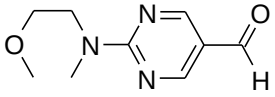
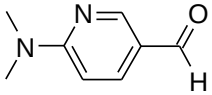
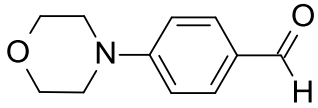
Una solución de 2-cloropiridin-5-carboxaldehído (CAS: 23100-12-1, 25.1 g, 177.4 mmol), 4-cianopiperidina (CAS: 4395-98-6, 25.4 g, 230.6 mmol) y DIPEA (62 ml, 354.7 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

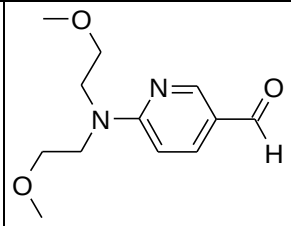
TA y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se agitó durante 2 minutos con 10 g de gel de sílice, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en DCM (150 ml) y se vertió en una solución en agitación de éter diisopropílico (1.5 l). La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Tabla VI. Lista de aldehídos

Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
ALD01		6-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-carbaldehído	23100-12-1	F	194	195
ALD02		5'-Formil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonitrilo	23100-12-1	F, Ejemplo específico	215	216

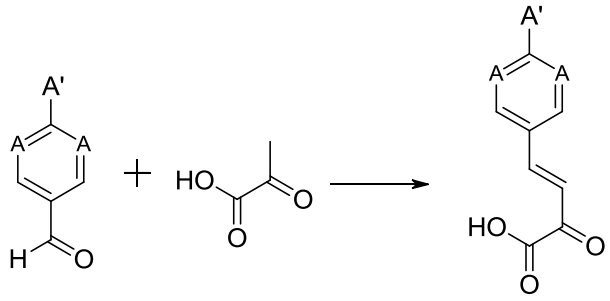
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALD03		6-[Metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-piridin-3-carbaldehído	23100-12-1	F	220	221
ALD04		4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-benzaldehído	459-57-4	F	193	194
ALD05		1-(4-Formil-fenil)-piperidin-4-carbonitrilo	459-57-4	F	214	215
ALD06		2-[Metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-pirimidin-5-carbaldehído	933702-55-7	F	221	222

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALD07		1-(5-Formil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-carbonitrilo	933702-55-7	F	216	217
ALD08		4-[Metil-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-benzaldehído	459-57-4	F	219	220
ALD09		2-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-pirimidin-5-carbaldehído	933702-55-7	F	195	196
ALD10		6-Dimetilamino-piridin-3-carbaldehído	23100-12-1	F	150	151
ALD11 1204-86-0		4-Morfolinobenzaldehído			191	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALD12		6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-carbaldehído	23100-12-1	F	238	239

Métodos G1-G3: Síntesis de piruvato de alquilideno

Método G1: Síntesis de piruvato de alquilideno



A es N o CH

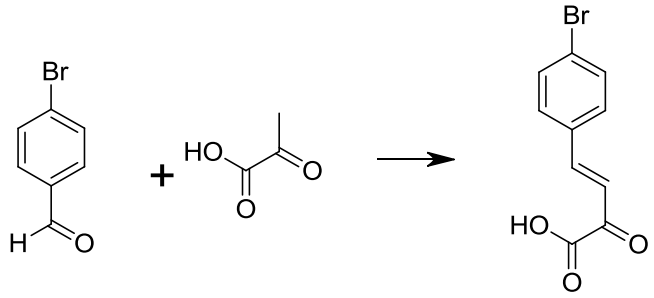
A' es R^e o L^1-G^{3C} como se describe en el Compendio

Una solución de hidróxido potásico (de 1.5 a 2 equiv.) en agua se añade gota a gota a 0 ºC a una solución de aldehído (1equiv.) y ácido pirúvico (CAS 127-17-3, de 1 eq a 1.5 equiv.) en metanol. La reacción se calienta hasta TA después se calienta a 40 ºC durante 1 h a varios días. Después, la mezcla de reacción se somete a uno de los siguientes procesos:

-Tanto el precipitado formado se recoge por filtración, se suspende en una solución ácida acuosa, se recoge de nuevo por filtración y se seca al vacío para dar el compuesto del título.

-O como alternativa, se retira metanol al vacío y la suspensión resultante se filtra. El sólido se recoge en agua y acetato de etilo o diclorometano y se acidifica a pH = 3-5 con ácido acético o una solución acuosa de HCl 2 M. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usa como tal o se purifica adicionalmente por precipitación.

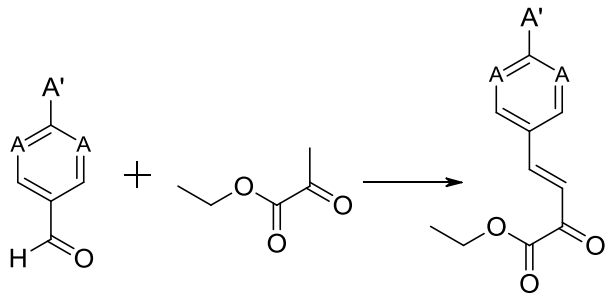
Síntesis ilustrativa de ALP19: Ácido (E)-4-(4-bromo-fenil)-2-oxo-but-3-enoico



Una solución de hidróxido potásico (6.9 g, 121.6 mmol) en agua (45 ml) se añadió a 0 ºC a una solución en agitación de 4-bromobenzaldehído (CAS 1122-91-4, 15 g, 81.1 mmol) y ácido pirúvico (CAS 127-17-3, 5.7 ml, 81.1 mmol) en metanol (105 ml) durante un periodo de 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 4 horas, se enfrió a TA y se vertió en hielo/agua (300 ml). El precipitado se agitó durante 10 minutos, se recogió por filtración, se lavó con agua y *n*-heptano, y se secó al aire durante 1 hora. El sólido se suspendió en HCl acuoso 2 N y se agitó

durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a 40 ºC a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Método G2: Síntesis de piruvato de alquilideno

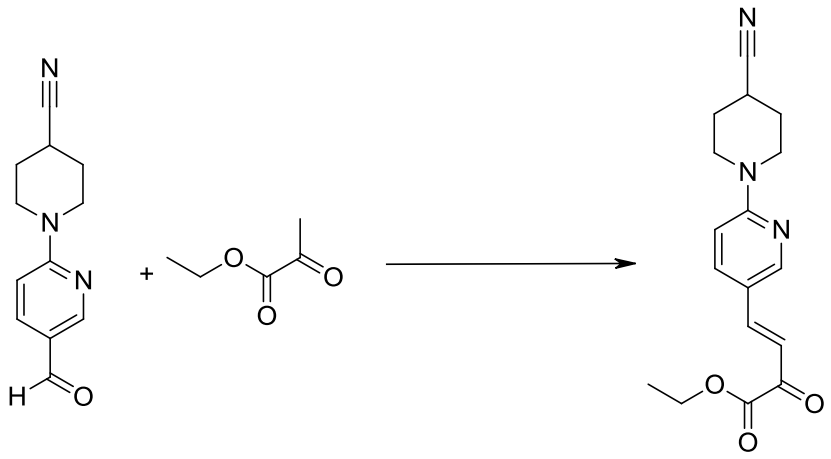


A es N o CH

A' es R^e o L^1-G^{3C} como se describe en el Compendio

Se añade gota a gota ácido tríflico (CAS 1493-13-6, de 1.35 eq a 2.5 equiv.) a una solución de aldehído (1 equiv.), ortoformiato de trietilo (CAS 122-51-0, de 1.1 eq a 1.3 equiv.) y piruvato de etilo (CAS 617-35-6, de 1.5 a 3.5 equiv.) en cloroformo. La solución se calienta a reflujo durante 30 minutos a 24 h. La mezcla de reacción se enfría a TA, se diluye con diclorometano, se basifica con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 o $NaHCO_3$. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. Esta mezcla en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o por precipitación para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de ALP09: (E)-4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo



Se añadió gota a gota ácido tríflico (CAS 1493-13-6, 26.7 ml, 301 mmol) a una solución del intermedio ALD02 (32.4 g, 150.5 mmol), ortoformiato de trietilo (CAS 122-51-0,32.6 g, 195.7 mmol) y piruvato de etilo (CAS 617-35-6, 41.7 ml, 376.3 mmol) en cloroformo (180 ml). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (500 ml) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (400 ml) y salmuera (400 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *n*-heptano/acetato de etilo para producir el compuesto del título.

Método G3: Síntesis de piruvato de alquilideno



En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de derivado de 4-etinilbenceno (1 equiv.), glioxalato

de etilo al 50 % en tolueno (2 equiv.), morfolina ([110-91-8], 2 equiv.), bromuro de cobre (I) ([7787-70-4], 0.5 equiv.) en dioxano se calienta a 85 ºC durante 3 a 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a TA y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se suspende en una mezcla de DCM o DCM/2-propanol (95/5) y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. La muestra en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano/DCM.

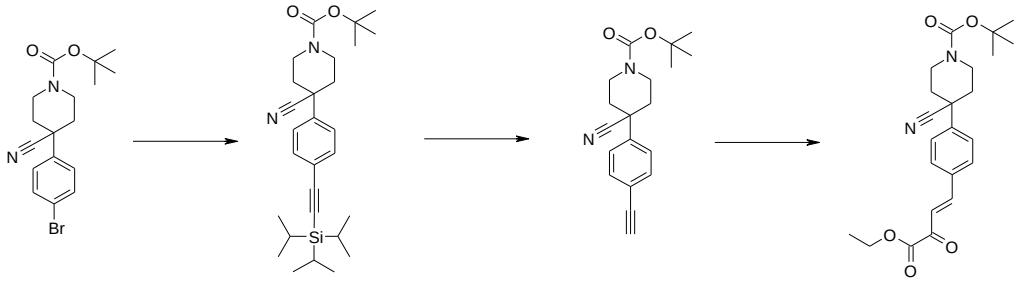
Síntesis ilustrativa de ALP36: 4-(4-formilfenil)-2-oxobut-3-enoato de etilo



En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 4-etinilbenzaldehído ([63697-96-1], 5 g, 38.4 mmol), glioxalato de etilo al 50 % en tolueno ([924-44-7], 15.7 ml, 15.7 g, 76.8 mmol), morfolina ([110-91-8], 6.7 ml, 76.8 mmol), bromuro de cobre (I) ([7787-70-4], 2.8 g, 19.2 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 85 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de DCM/2-propanol (200 ml, 95/5) y se lavó dos veces con agua (50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para producir el compuesto del título.

Síntesis de ALP38: Éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[4-((E)-3-etoxicarbonil-3-oxo-propenil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-{4-[(triisopropilsilanil)-etinil]-fenil}-piperidin-1-carboxílico

Se burbujeó nitrógeno durante 5 minutos a través de una suspensión de 4-(4-bromofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo ([847615-14-9], 547 mg, 1.5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) ([14221-01-3], 90 mg, 77 µmol), yoduro de cobre (I) ([7681-65-4], 8 mg, 42 µmol), cloruro de litio ([7447-41-8], 8 mg, 189 µmol) y (triisopropilsilil)acetileno ([89343-06-6], 670 µl, 3 mmol) en trietilamina (8 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-(4-etinil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

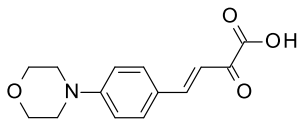
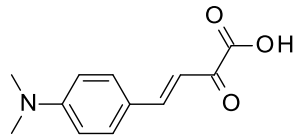
El compuesto de la Etapa 1 (700 mg, 1.5 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio 1 M en THF (1.7 ml, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

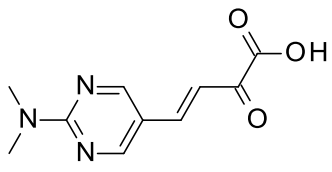
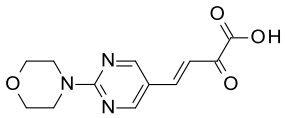
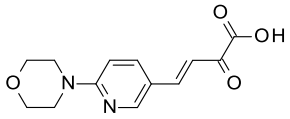
Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-ciano-4-[4-((E)-3-etoxicarbonil-3-oxo-propenil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

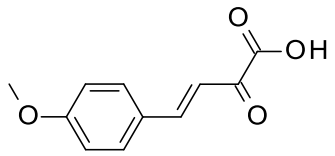
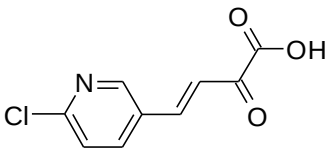
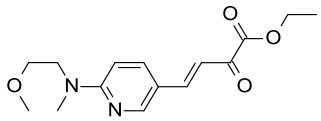
En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de nitrógeno, una suspensión del compuesto de la Etapa 2 (270 mg, 0.58 mmol), glioxalato de etilo al 50 % en tolueno ([924-44-7], 232 µl, 1.16 mmol), morfolina ([110-91-8], 101 µl, 1.16 mmol) y bromuro de cobre (I) ([7787-70-4], 42 mg, 0.29 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 85 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron de nuevo glioxalato de etilo al 50 % en tolueno ([924-44-7], 232 µl, 1.16 mmol), morfolina ([110-91-8], 101 µl, 1.16 mmol) y bromuro de cobre (I) ([7787-70-4], 42 mg, 0.29 mmol), y el tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (15 ml).

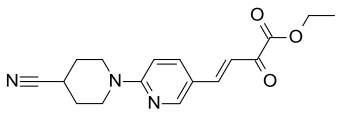
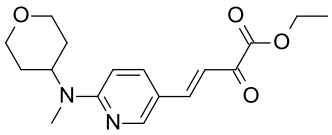
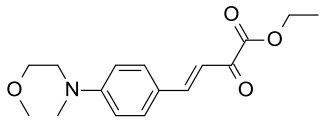
La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para producir el compuesto del título.

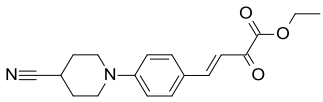
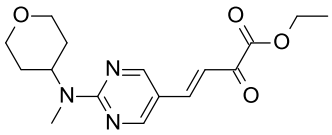
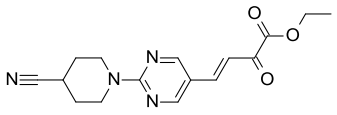
Tabla VII. Lista de piruvatos de alquilideno

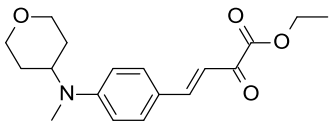
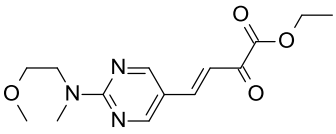
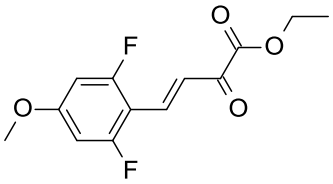
Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
ALP01		ácido (*E*)-4-(4-morfolinofenil)-2-oxo-but-3-enoico	1204-86-0	G1	261	262
ALP02		ácido (*E*)-4-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxo-but-3-enoico	100-10-7	G1	219	220

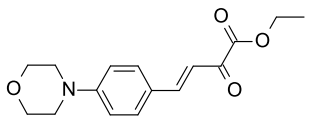
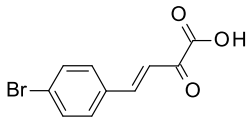
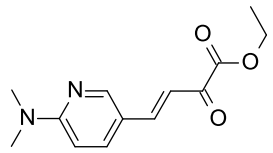
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP03		ácido (*E*)-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-2-oxo-but-3-enoico	55551-49-0	G1	221	222
ALP04		ácido (*E*)-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)-2-oxo-but-3-enoico	842974-69-0	G1	263	264
ALP05		ácido (*E*)-4-(6-morfolino-3-piridil)-2-oxo-but-3-enoico	173282-60-5	G1	262	263

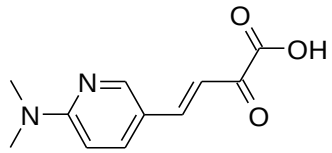
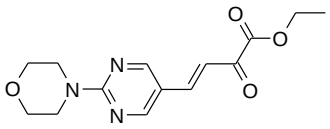
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP06		ácido (*E*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-but-3-enoico	123-11-5	G1	206	207
ALP07		ácido (*E*)-4-(6-cloro-piridin-3-il)-2-oxo-but-3-enoico	23100-12-1	G1	211-213	212-214
ALP08		(*E*)-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD01	G2	291	292

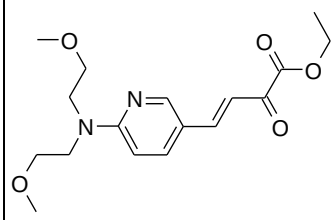
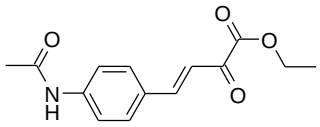
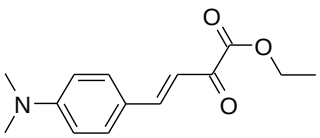
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP09		(*E*)-4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD02	G2, Ejemplo específico	313	314
ALP10		(*E*)-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD03	G2	318	319
ALP11		(*E*)-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD04	G2	291	292

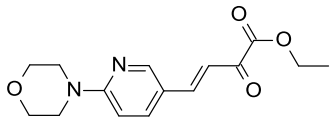
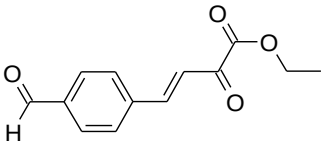
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP12		(*E*)-4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD 05	G2	312	313
ALP13		(*E*)-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD06	G2	319	320
ALP14		(*E*)-4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD07	G2	314	315

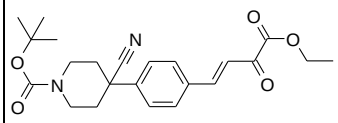
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP15		(*E*)-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD08	G2	317	318
ALP16		(*E*)-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-5-il]-2-oxo-but-3-enoato de etilo	ALD09	G2	293	294
ALP17		(*E*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-oxo-but-3-enoato de etilo	256417-10-4	G2	270	271

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP18		éster etílico del ácido (*E*)-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-2-oxo-but-3-enoico	ALD11, 1204-86-0	G2	289	290
ALP19		ácido (*E*)-4-(4-bromo-fenil)-2-oxo-but-3-enoico	1122-91-4	G1, Ejemplo específico	254-256	255-257
ALP20		éster etílico del ácido (*E*)-4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-2-oxo-but-3-enoico	ALD10	G2	248	249

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP21		ácido (*E*)-4-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-2-oxo-but-3-enoico	ALD10	G1	220	221
ALP22		éster etílico del ácido (*E*)-4-(2-morfolin-4-il-pirimidin-5-il)-2-oxo-but-3-enoico	842974-69-0	G2	291	292

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP23		éster etílico del ácido (*E*)-4-{6-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-piridin-3-il}-2-oxo-but-3-enoico	ALD12	G2	336	337
ALP24		éster etílico del ácido (*E*)-4-(4-acetilamino-fenil)-2-oxo-but-3-enoico	122-85-0	G2	261	262
ALP25		éster etílico del ácido (*E*)-4-(4-dimetilamino-fenil)-2-oxo-but-3-enoico	100-10-7	G2	247	248

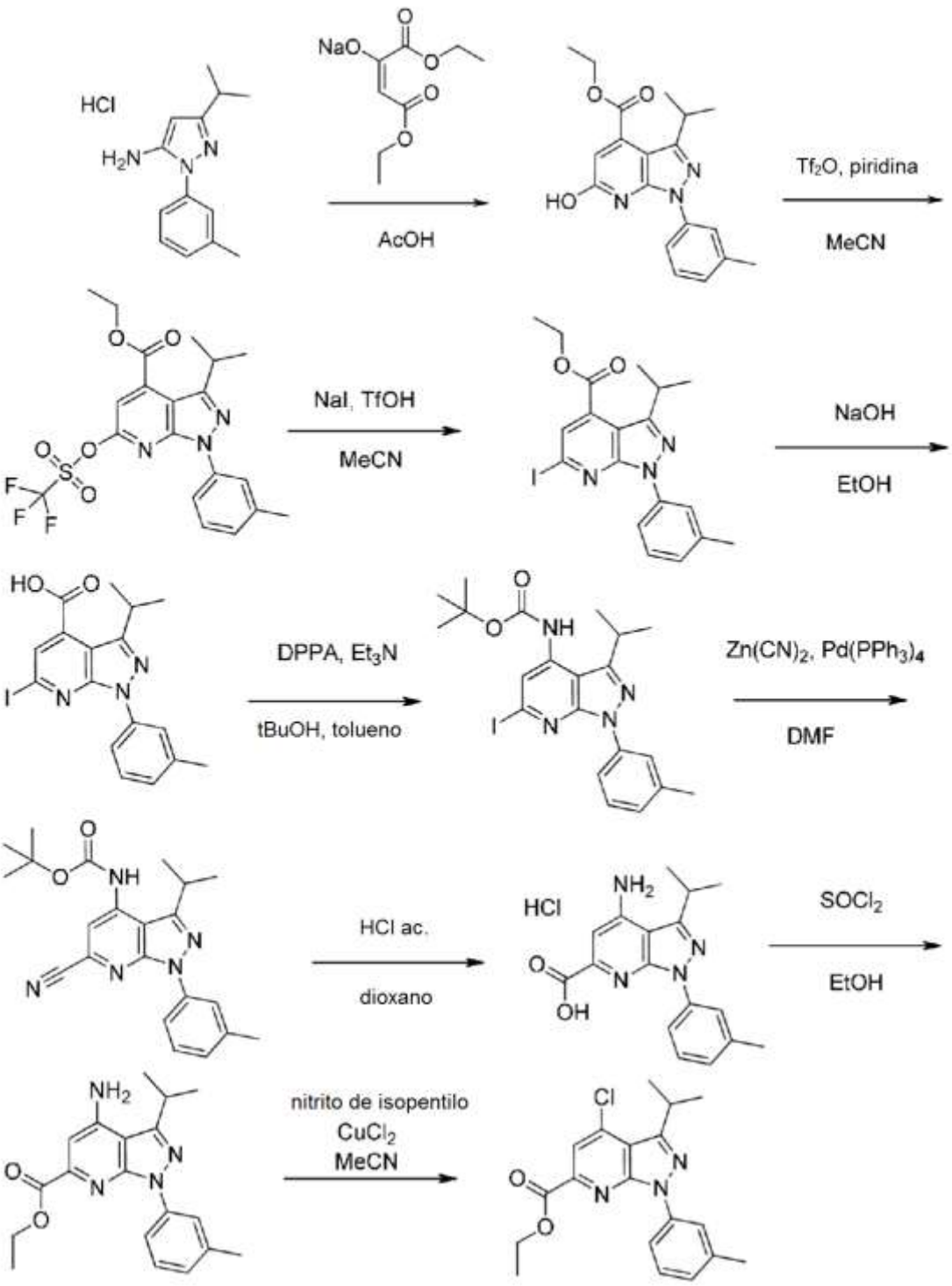
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP26		éster etílico del ácido (*E*)-4-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-oxo-but-3-enoico	173282-60-5	G2	290	291
ALP36		4-(4-formilfenil)-2-oxobut-3-enoato de etilo	63697-96-1	G3, Ejemplo específico	232	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALP38		Éster *terc*-butílico del ácido 4-ciano-4-[4-((*E*)-3-etoxicarbonil-3-oxo-propenil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico	847615-14-9	Ejemplo específico	412	ND

Métodos H1-H3: Síntesis de pirazolopiridina halogenada

Método H1: Síntesis de pirazolopiridina halogenada (ruta 1)

Síntesis ilustrativa de HP01: 4-cloro-3-isopropil-1-(m-tolil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: Éster etílico del ácido 6-hidroxi-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

Se disolvió clorhidrato de 5-isopropil-2-*m*-tolil-2*H*-pirazol-3-ilamina (AMP07, 14.97 g, 59.7 mmol) en AcOH (100 ml). Se añadió sal sódica de dietiloxalacetato (CAS: 40876-98-0, 15 g, 71.6 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (400 ml) y se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo resultante se recogió dos veces con ciclohexano (2×200 ml) y se concentró de nuevo al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de etanol/agua (100 ml/20 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-isopropil-1-m-tolil-6-trifluorometanosulfoniloxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

Se suspendió éster etílico del ácido 6-hidroxi-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (14.25 g, 42 mmol) en acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (3.8 ml, 46.2 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (CAS 358-23-6, 7.8 ml, 46.2 mmol, 1.1 equiv.) durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta TA durante 20 min. Se añadió agua (200 ml) y la suspensión se filtró. El sólido se lavó sucesivamente con agua y etanol (40 ml) y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: *Éster etílico del ácido 6-yodo-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico*

Se suspendió éster etílico del ácido 3-isopropil-1-*m*-tolil-6-trifluorometanosulfoniloxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (13.0 g, 27.6 mmol) en acetonitrilo. Se añadió yoduro sódico (20.7 g, 138 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (5.4 ml, 60.7 mmol, 2.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. En este punto, la reacción no estaba completa y se añadió más cantidad de ácido trifluorometanosulfónico (2 ml, 22.6 mmol,0.8 equiv.) y la agitación se continuó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la suspensión se filtró. El sólido se lavó con etanol (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: *Ácido 6-yodo-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico*

Se suspendió éster etílico del ácido 6-yodo-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (8.73 g, 4.63 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (10 ml, 20 mmol, 4.3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC hasta una conversión completa. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió una solución acuosa de HCl 2 M hasta que se alcanzó pH < 2. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 5: *Éster terc-butílico del ácido (6-yodo-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-carbámico*

Se suspendió ácido 6-yodo-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (8.12 g, 19.3 mmol) en tolueno (43 ml). Se añadieron sucesivamente *terc*-butanol (3.1 ml, 32.6 mmol, 2.0 equiv.), trietilamina (4.54 ml, 32.6 mmol, 2.0 equiv.) y difenilfosforil azida (CAS 26386-88-9, 5 ml, 23.1 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en etanol. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 6: *Ester terc-butílico del ácido (6-ciano-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-carbámico*

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (6-yodo-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbámico (7.56 g, 15.4 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml) en un vial cerrado herméticamente. Se añadió cianuro de cinc (CAS 557-21-1, 1.1 g, 9.2 mmol, 0.6 equiv.) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón (burbujeo) durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (CAS 14221-01-3, 0.9 g, 0.77 mmol, 0.05 equiv.) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con argón (burbujeo) durante 5 minutos. El vial

se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de 10 ml. Se añadió etanol (10 ml) y la suspensión se agitó a 0 ºC durante 10 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 7: *Sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico*

Se suspendió éster *terc*-butílico del ácido (6-ciano-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbámico (4.8 g, 12.26 mmol) en HCl 6 M (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y la suspensión obtenida se filtró. El sólido se lavó con éter diisopropílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

Etapa 8: *Éster etílico del ácido 4-amino-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico*

Se disolvió sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (4.23 g, 12.26 mmol) en etanol (150 ml). Se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (CAS 7719-09-7, 1.34 ml, 18.39 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se recogió en etanol

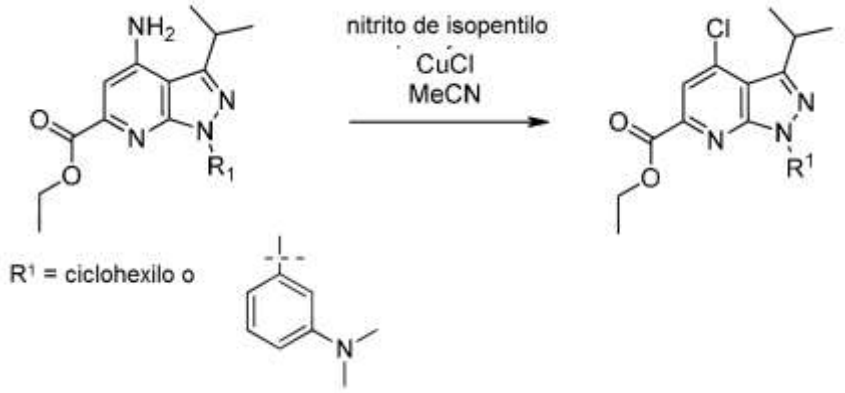
(85 ml) y se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (CAS 7719-09-7, 2.32 ml, 31.86 mmol, 2.6 equiv.) a TA. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo, se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Esta mezcla se filtró a través de una capa de Celpure® P65. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo. Las dos fases del filtrado se separaron y la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 95/5 a 80/20 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 9: *Éster etílico del ácido 4-cloro-3-isopropil-1-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico*

Se suspendió cloruro de cobre (II) (CAS 7447-39-4, 1.045 g, 7.77 mmol, 1.0 equiv.) en acetonitrilo (33 ml). Se añadió isopentilnitrito (CAS 110-46-3, 1.57 ml, 11.65 mmol, 1.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió éster etílico del ácido 4-amino-3-isopropil-1-*m*-tolil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (2.63 g, 7.77 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 2.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo frío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se concentró al vacío y se purificó

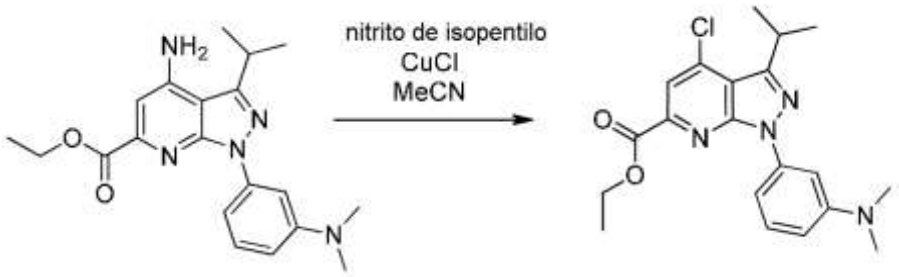
por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 98/2 de heptano /acetato de etilo) para proporcionar más cantidad del compuesto del título.

Método H1': Condiciones alternativas para la etapa 9 de la ruta de cloración 1



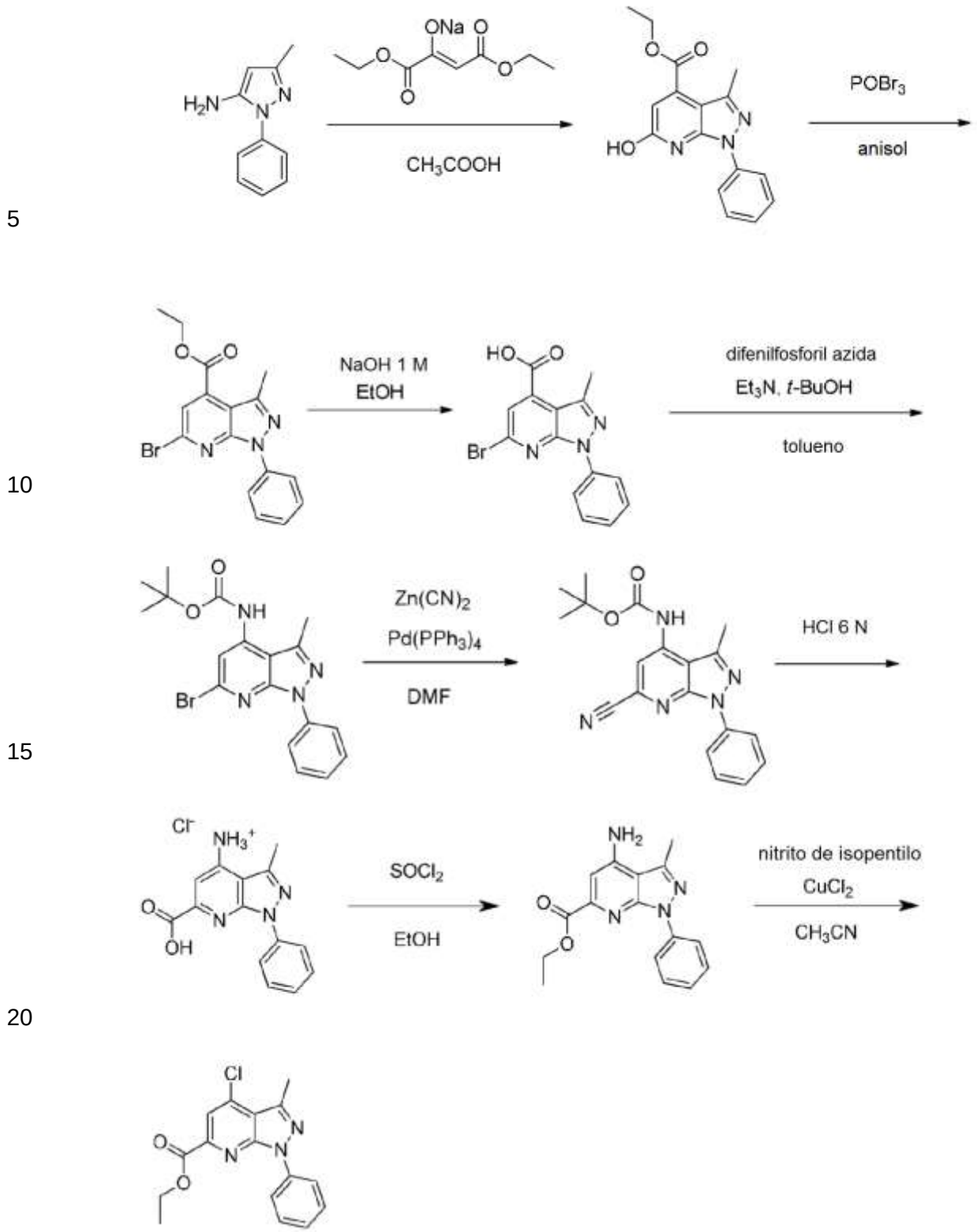
Al intermedio de 4-amino (1 equiv.) en acetonitrilo a TA se añade isopentilnitrito (CAS 110-46-3, de 3 a 6 equiv.) seguido de cloruro de cobre (I) (CAS 7758-89-6, de 3 a 6 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h a 24 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de HP03 : 4-cloro-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



A éster etílico del ácido 4-amino-1-(3-dimetilamino-fenil)-3-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (1 g, 2.74 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) a TA se añadió isopentilnitrito (CAS 110-46-3, 1.1 ml, 8.21 mmol, 3 equiv.) seguido de cloruro de cobre (I) (CAS 7758-89-6, 0.82 g, 8.21 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 90/10 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de HP13: 4-cloro-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo


ONa
H_2N
CH_3COOH
HO
$POBr_3$
anisol
Br
NaOH 1 M
EtOH
HO
difenilfosforil azida
Et_3N, t-BuOH
tolueno
NH
$Zn(CN)_2$
$Pd(PPh_3)_4$
DMF
HCl 6 N
N
Cl
NH_3^+
OH
$SOCl_2$
EtOH
NH_2
nitrito de isopentilo
$CuCl_2$
CH_3CN

Etapa 1: Éster etílico del ácido 6-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

Se disolvió 5-amino-3-metil-1-fenilpirazol (CAS: 1131-18-6, 6.83 g, 39.4 mmol) en AcOH (70 ml). Se añadió sal sódica de dietiloxalacetato (CAS: 40876-98-0, 9.12 g, 44.4 mmol, 1.1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en ciclohexano (2×100 ml) y se concentró de nuevo al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de MeOH/agua (150 ml/100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con heptano. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 6-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 6-hidroxi-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (7.27 g, 24.5 mmol) en anisol (30 ml). Se añadió oxibromuro de fósforo (V) (CAS 7789-59-5, 8.23 g, 29.3 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 140 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por filtración sobre una

capa de gel de sílice ((200 g), 100/0 a 90/10 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapa 3: Ácido 6-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

Se suspendió éster etílico del ácido 6-bromo-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (3.90 g, 10.8 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (20 ml, 20 mmol, 1.9 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título.

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido (6-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-carbámico

Se suspendió ácido 6-bromo-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-carboxílico (3.50 g, 10.4 mmol) en tolueno (35 ml). Se añadieron sucesivamente *terc*-butanol (2 ml, 21.6 mmol, 2.1 equiv.), trietilamina (4.4 ml, 31.2 mmol, 3.0 equiv.) y difenilfosforilazida (CAS 26386-88-9, 3.2 ml, 14.8 mmol, 1.4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El

residuo se purificó por filtración sobre una capa de gel de sílice (200 g, 100/0 a 90/10 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido (6-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-carbámico

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (6-bromo-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbámico (4.16 g, 10.3 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml) en un vial cerrado herméticamente. Se añadió cianuro de cinc (CAS 557-21-1, 0.727 g, 6.2 mmol, 0.6 equiv.) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (CAS 14221-01-3, 0.595 g, 0.5 mmol, 0.05 equiv.) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción no estaba completa. Se añadieron más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (CAS 14221-01-3, 0.595 g, 0.5 mmol, 0.05 equiv.) y cianuro de cinc (CAS 14221-01-3, 0.485 g, 4.1 mmol, 0.4 equiv.) a TA y el vial se cerró de nuevo herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante una hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y sucedió la precipitación. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua. El residuo sólido se recogió con diclorometano y con una solución acuosa de NaOH 0.5 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por filtración sobre una capa de gel de sílice (150 g, 100/0 a 60/40 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título mezclado con (6-ciano-3-metil-1-fenil-1*H*-

pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbonitrilo. La mezcla se incorporó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (6-ciano-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbámico y (6-ciano-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-carbonitrilo (3.5 g) se suspendió en HCl 6 M (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y la suspensión obtenida se filtró. El sólido se lavó con una solución acuosa de HCl 0.1 M. El filtrado se concentró al vacío y sucedió la precipitación. El sólido también se recogió por filtración. Los sólidos combinados se secaron al vacío para producir el compuesto del título.

Etapa 7: Éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

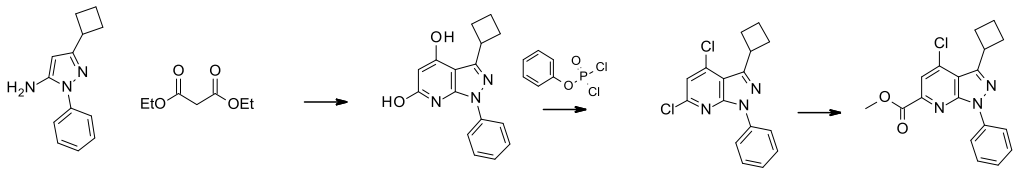
Se disolvió sal clorhidrato del ácido 4-amino-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (2.03 g, 7.6 mmol) en etanol (40 ml). Se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (CAS 7719-09-7, 1.16 ml, 15.9 mmol, 2.1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 8: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

Se añadió cloruro de cobre (II) (CAS 7447-39-4, 0.908 g, 6.75 mmol, 1.0 equiv.) a acetonitrilo (50 ml). Se añadió isopentilnitrito (CAS 110-46-3, 1.4 ml, 10.1 mmol, 1.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 5 minutos. Se añadió éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (2.0 g, 6.75 mmol, 1.0 equiv.) disuelto en acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 ºC durante 2.5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las sales de cobre impidieron una extracción limpia. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en etanol (10 ml) y se filtró. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título. Las sales de cobre en la tierra de diatomeas se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar más cantidad del compuesto del título.

Método H2: Síntesis de pirazolopiridina halogenada (ruta 2)

Síntesis ilustrativa de HP02: 4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diol

A una mezcla de 3-ciclobutil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (AMP29, 74.0 g, 347 mmol) en oxidibenceno (450.0 g, 2.64 mol) se añadió malonato de dietilo (CAS 105-53-3, 139.0 g, 867 mmol). El sistema se calentó a 130-150 ºC durante 40 h. En ese momento, el sólido había precipitado y se detuvo el calentamiento. Se establecieron dos reacciones más como se ha descrito anteriormente. Todas las tres mezclas de reacción se combinaron. La mezcla combinada se enfrió por debajo de 40 ºC y se diluyó con aproximadamente 1.8 l de éter dietílico y la suspensión resultante se agitó durante 2 h y después se filtró. Los sólidos recogidos se enjuagaron con éter dietílico (1 l). Los sólidos se secaron sobre el filtro para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.28 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.21 (t, J=7.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.88 (quin, J=8.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.22 (m, 4H), 2.07 - 1.78 (m, 2H).

Etapa 2: 4,6-dicloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla de 3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diol (60.0 g, 213 mmol) en diclorofosfato de fenilo (CAS 770-12-7,135 g, 640 mmol) se agitó a 170 ºC durante 15 h. Se establecieron dos reacciones más como se ha descrito anteriormente. Todas las tres mezclas de reacción se combinaron y se vertieron en agua enfriada con hielo (5 l), manteniendo la temperatura interna <10 ºC. La mezcla se neutralizó con NH_4OH concentrado (500 ml) a pH 6~7, después la suspensión se agitó durante 2 h. Según el pH aumentaba y se continuaba agitando, la suspensión semisólida se volvía un sólido fluido. El sólido se recogió por filtración. El sólido húmedo se

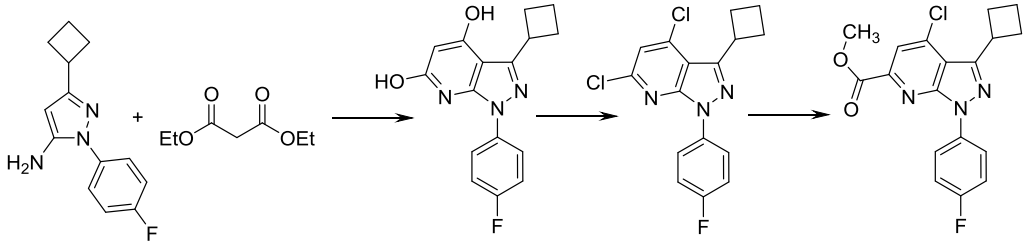
disolvió en diclorometano (3 l) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (2 kg), eluyendo con diclorometano (15 l). El filtrado se concentró hasta un sólido, que se trituró con acetonitrilo (1.5 l) y se recogió por filtración para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.15 (quin, J=8.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.41 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.00 (s, 1H).

Etapa 3: 4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

A una mezcla de 4,6-dicloro-3-ciclobutil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (50.0 g, 157 mmol) en metanol (700 ml) se añadió trietilamina (31.8 g, 314 mmol) y Pd(dppf)Cl_2•DCM (CAS 95464-05-4, 6.4 g, 7.86 mmol). El sistema se calentó a 60 ºC en una atmósfera de CO (30 psi) durante 40 h. Se establecieron dos reacciones más como se ha descrito anteriormente. Todas las tres mezclas de reacción se combinaron y se concentraron para dar un semisólido, que se disolvió en diclorometano (3 l) y se filtró a través de un lecho de 2 kg de gel de sílice. Después de concentración, se obtuvieron aproximadamente 130 g de sólido. Este sólido se recogió en 1.3 l de acetato de etilo con calentamiento. Esta solución se agitó a temperatura ambiente. Los sólidos salieron en un par de minutos y después se añadieron 1.3 l de hexano en una corriente fina mediante un embudo de adición con agitación durante 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (t,

J=7.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 4.21 (c, J=8.6 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 2.66 - 2.40 (m, 4H), 2.22 - 1.93 (m, 2H).

Síntesis ilustrativa de HP19: 4-Cloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 3-Ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diol

Una mezcla de 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-amina (AMP93, 5 g, 18.6 mmol) y malonato de dietilo ([105-53-3], 8.5 ml, 55.8 mmol) se calentó a 100 ºC durante 30 minutos y después a 170 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se disolvió en diclorometano (60 ml). La solución resultante se vertió en una solución agitada de *n*-heptano (700 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-heptano y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 4,6-Dicloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

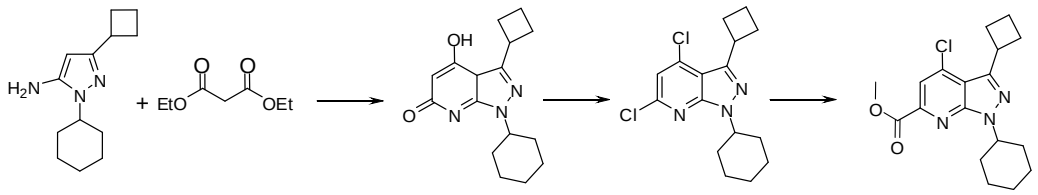
Un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un aparato Dean-Stark se cargó con diclorofosfato de fenilo ([770-12-7], 854 g, 4.05 mol). Se añadió en porciones 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diol (404 g, 1.35 mol) durante un periodo de 5 minutos. La temperatura se aumentó a

170 ºC durante un periodo de 1 hora y se continuó la agitación a 170 ºC durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50 ºC y se añadió lentamente a NaOH 4 N acuoso agitado (5 l), manteniendo la temperatura por debajo de 20 ºC. La suspensión se agitó durante 1 hora a 10-15 ºC y después se añadió agua fría (3 l). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 3: 4-cloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Un recipiente a presión se cargó con 4,6-dicloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (5 g, 14.9 mmol), Pd(dppf)Cl_2•DCM (CAS 95464-05-4, 218 mg, 0.3 mmol) y acetato sódico (1.8 g, 22.3 mmol) en dioxano/metanol (1:1, 25 ml). El sistema se cargó con CO (4 bares) y se calentó a 40 ºC durante 2 horas. El recipiente se enfrió a TA y la conversión se controló por CLEM. El recipiente de reacción se de nuevo con CO (4 bares) y se calentó a 40 ºC. La secuencia se repitió hasta que se observó la conversión completa. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con una mezcla de *n*-heptano/diclorometano (de 90/10 a 30/70) para dar el compuesto del título.

*Síntesis ilustrativa de HP25: 4-cloro-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H-*pirazolo[3,4*-b*]piridin-6-carboxilato de metilo*



Etapa 1: 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-hidroxi-3aH-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

Una mezcla de 5-ciclobutil-2-ciclohexil-2*H*-pirazol-3-ilamina (AMP35, 10 g, 45.7 mmol) y malonato de dietilo ([105-53-3], 27.7 ml, 183 mmol) en difeniléter (50 ml) se calentó a 130 ºC durante aproximadamente 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó con una solución 0.5 M de NaOH (100 ml, 50 mmol). La extracción con EtOAc dio una fase acuosa, que se acidificó con una solución 12 M de HCl (4.3 ml, 51.6 mmol) dando lugar a una suspensión. Esta suspensión se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó y se concentró para dar el compuesto del título que se usó como tal.

Etapa 2: 4,6-dicloro-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-b]piridina

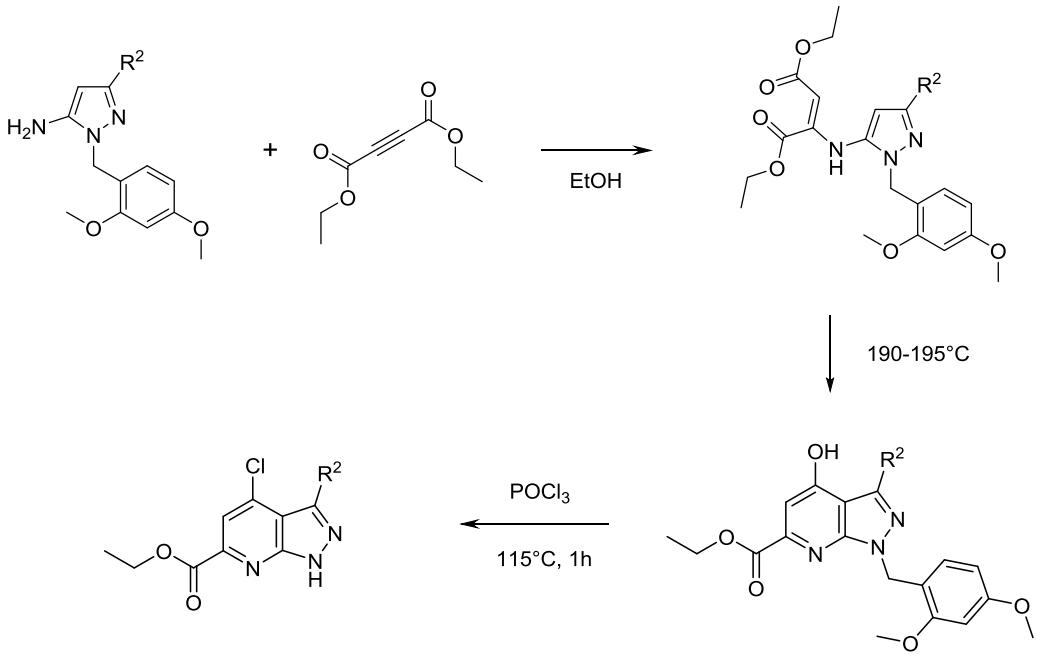
La 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-hidroxi-3aH-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona (5.15 g, 17.9 mmol) se suspendió en diclorofosfato de fenilo ([770-12-7], 8.01 ml, 53.8 mmol). La mezcla se calentó a 130 ºC durante una noche. Después, la mezcla se diluyó en DCM y se vertió en agua enfriada con hielo. Después de aumentar el pH hasta 7-8 con una solución al 20 % de NH_4OH, la mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. Este residuo se purificó por

cromatografía usando un gradiente de éter de petróleo/EtOAc (de 100/0 a 90/10). Esto dio como resultado el compuesto del título que se usó como tal.

*Etapa 3: 4-cloro-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo*

En un aparato Parr, se disolvió 4,6-dicloro-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (2.17 g, 6.72 mmol) en MeOH (50 ml) junto con Pd(dppf)Cl_2•DCM (CAS 95464-05-4, 275 mg, 0.33 mmol) y trietilamina (1.87 ml, 13.4 mmol). El sistema se cargó con CO (5 bar) y se calentó a 45 ºC durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla hasta TA, la mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía usando un gradiente de éter de petróleo/EtOAc (100/0 hasta 95/5). Esto produjo el compuesto del título.

Método H3: Síntesis de pirazolopiridina halogenada o sulfonilada (ruta 3)



Etapa 1: But-2-enodioato de dietilo

A una suspensión de aminopirazol (1 equiv.) en etanol (150 ml) se añade acetilenodicarboxilato de dietilo (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra. El residuo en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100/0 a 70/30 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: Formación de pirazolopiridina

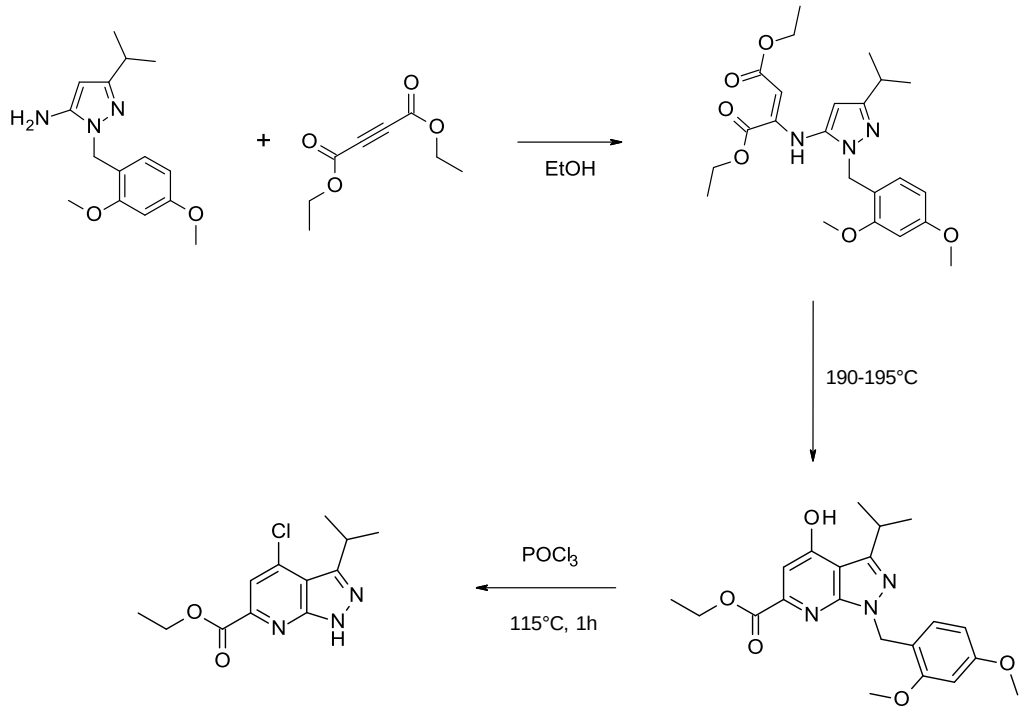
El but-2-enodioato de dietilo se calienta en una atmósfera de aire a 190-195 ºC durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío. El residuo en bruto puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la pirazolopiridina.

Etapa 3: Cloración

Una solución de la pirazolopiridina anterior (1 equiv.) en oxicloruro de fósforo (V) (32 equiv.) se agita a 115 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la mezcla de reacción se añade gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico hasta la neutralización total de oxicloruro de fósforo (V) (pH 8). La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan, se filtran y se concentran al vacío. El

residuo en bruto puede purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la pirazolopiridina clorada de la que también se ha retirado el grupo dimetoxibencilo.

Síntesis ilustrativa de HP08: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: Éster dietílico del ácido 2-[2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-isopropil-2H-pirazol-3-ilamino]-but-2-enodioico

A una suspensión de 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamina (AMP28, 18.14 g, 65.88 mmol) en etanol (150 ml) se añadió acetilenodicarboxilato de dietilo (CAS: 762-21-0, 11.60 ml, 72.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100/0 a 70/30 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: Compuesto HP06: Éster etílico del ácido 1-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

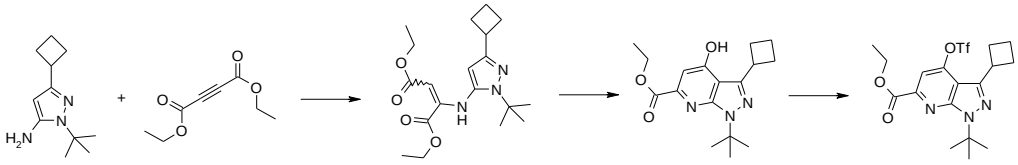
Se calentó éster dietílico del ácido 2-[2-(2,4-dimetoxi-bencil)-5-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilamino]-but-2-enodioico (13.46 g, 30.21 mmol) en una atmósfera de aire a 190-195 ºC durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100/0 a 60/40 de heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: Compuesto HP08: Éster etílico del ácido 4-cloro-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

Una solución de éster etílico del ácido 1-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-3-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (HP06, 4.02 g, 10.06 mmol) en oxicloruro de fósforo (V) (CAS 100025-87-3, 30 ml, 322 mmol) se agitó a 115 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico hasta la neutralización total de oxicloruro de fósforo (V) (pH 8). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100/0 a 75/25 de heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de HP20: 1-terc-butil-3-ciclobutil-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: 2-[(1-terc-butil-3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)amino]but-2-enodioato de dietilo

En un matraz de fondo redondo de color ámbar, se añadió acetilenodicarboxilato de dietilo ([762-21-0], 14.8 ml, 87 mmol) a una suspensión de AMP94 (15.2 g, 78.8 mmol) en etanol (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100/0 a 0/100 de heptano/diclorometano) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 1-terc-butil-3-ciclobutil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

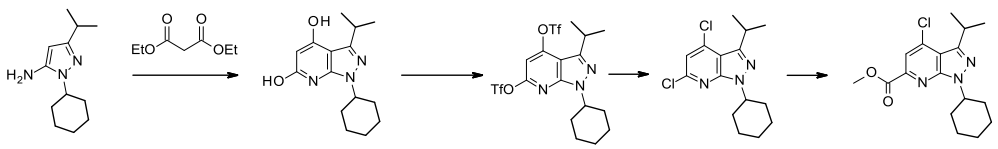
En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión de 2-[(1-*terc*-butil-3-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-il)amino]but-2-enodioato de dietilo (5 g, 13.8 mmol) en Dowtherm® A (5 ml) se calentó a 185-190 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y se repartió entre *n*-heptano y acetonitrilo. La fase de acetonitrilo se separó y se evaporó a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/n-heptano) para dar el compuesto del título.

Etapa 3: 1-terc-butil-3-ciclobutil-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico ([358-23-6], 1.9 ml, 11.3 mmol) a una solución de 1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo (2.5 g, 7.89 mmol) y piridina (1.9 ml, 23.5 mmol) en acetonitrilo (80 ml), manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. Después se añadieron hidrogenocarbonato sódico sólido y unos pocos mililitros de agua y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

Síntesis de HP12: 4-cloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diol

Una mezcla de AMP23 (5.0 g, 24.1 mmol) y dietilmalonato (CAS 105-53**,** 37.36 ml, 48.2 mmol, 2.0 equiv.) se agitó a 190 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió éter dietílico. La suspensión obtenida se filtró, el sólido se lavó con pentano y se secó al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 2: trifluorometanosulfonato de [1-ciclohexil-3-isopropil-6-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo]

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (CAS 358-23-6,6.26 ml, 37.2 mmol, 1.75 equiv.) a 0 ºC a una solución de 1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diol (5.85 g, 21.2 mmol) y piridina (4.3 ml, 53.1 mmol, 2.5 equiv.) en acetonitrilo (145 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se añadieron diclorometano y agua a la mezcla de reacción. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en tolueno y se concentró de nuevo al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 3: 4,6-dicloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridina

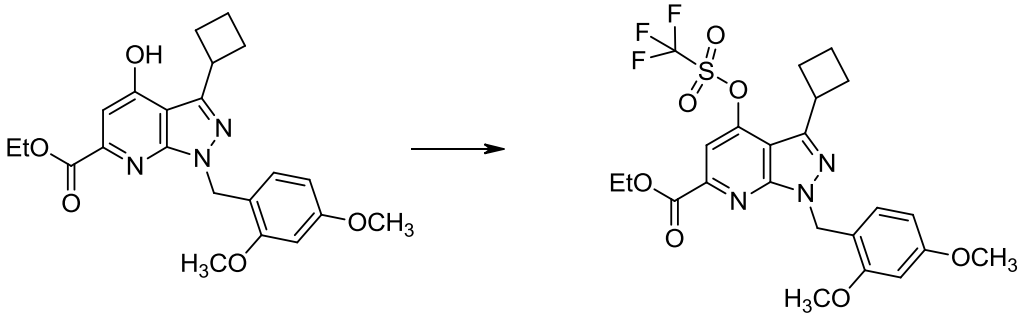
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [1-ciclohexil-3-isopropil-6-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il] (10.86 g, 20.1 mmol) y HCl 4 N en dioxano (50 ml, 200 mmol, 10 equiv.) se agitó a 100 ºC durante 16 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 80/20 de heptano/diclorometano) para producir el compuesto del título.

Etapa 4: HP12: 4-cloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Se añadieron trietilamina (1.9 ml, 13.6 mmol, 2.0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (CAS : 72287-26-4, 100 mg, 0.14 mmol, 0.02 equiv.) a una solución de 4,6-dicloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (2.13 g, 6.82 mmol) en metanol (55 ml). El sistema se cargó a TA con CO (40 psi) y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 90/10 de heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

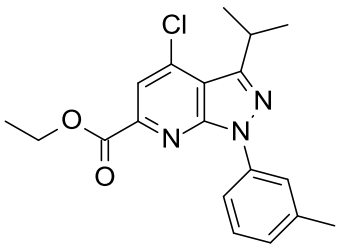
Síntesis de HP14: 3-ciclobutil-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

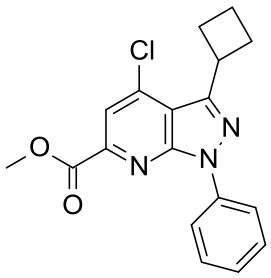


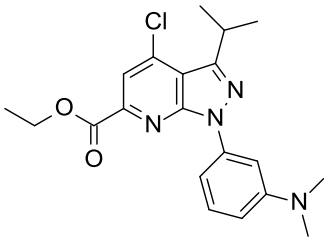
Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (CAS 358-23-6, 92 µl, 0.56 mmol, 1.45 equiv.) a TA a una solución de HP15 (160 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) y piridina (46 µl, 0.58 mmol, 1.5 equiv.) en acetonitrilo (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA

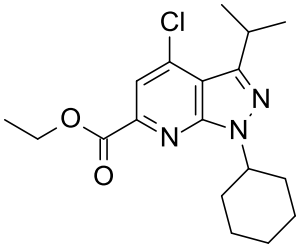
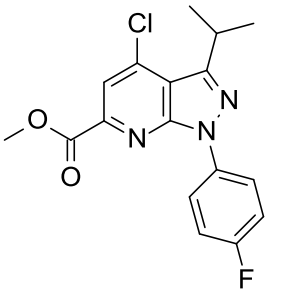
durante 3 h. Después, se añadieron hidrogenocarbonato sódico sólidos y unos pocos mililitros de agua y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 0/100 de heptano/diclorometano) para producir el compuesto del título.

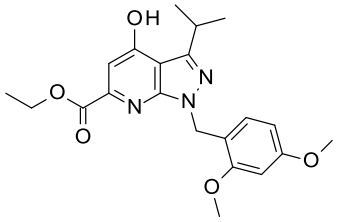
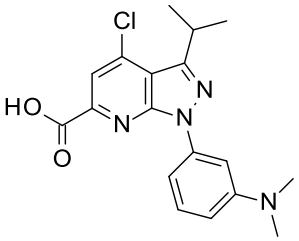
Tabla VIII. Lista de pirazolopiridina halogenada

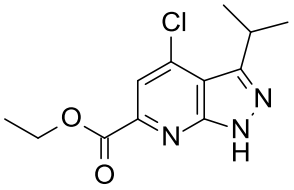
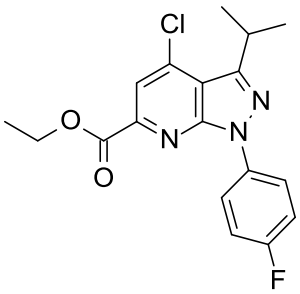
Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
HP01		4-cloro-3-isopropil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AMP07	Ejemplo específico H1	357-359	358-360

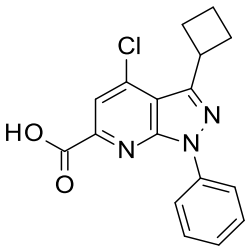
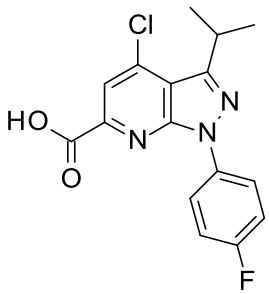
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP02		4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP29	Ejemplo específico H2	341-343	342-344

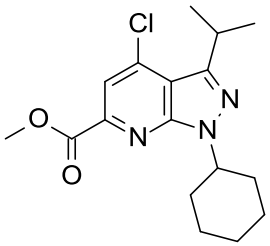
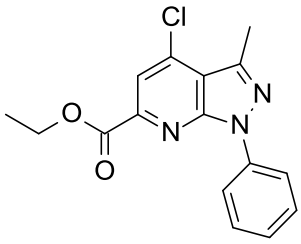
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP03		4-cloro-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AMP06	H1 (etapas 1 a 8) y H1' (etapa 9) Ejemplo específico	386-388	387-389

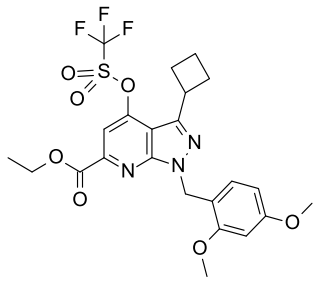
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP04		4-cloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AMP23	H1 (etapas 1 a 8) y H1' (etapa 9)	349-351	350-352
HP05		4-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP13	H2	347-349	348-350

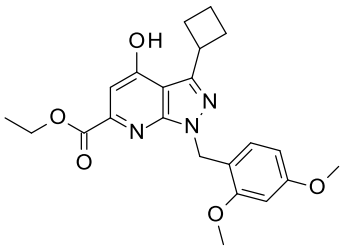
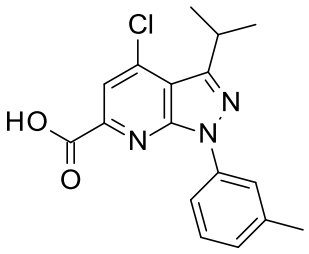
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP06		1-[(2,4-dimetoxifenil) metil]-4-hidroxi-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP28	H3 (etapas 1 y 2 únicamente)	399	400
HP07		ácido 4-cloro-1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP03	J1	358-360	359-361

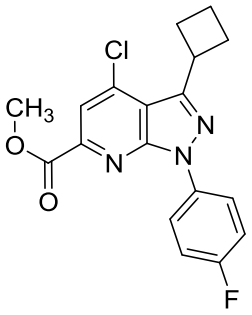
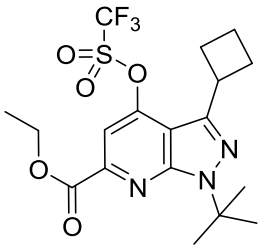
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP08		4-cloro-3-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AMP28	Ejemplo específico H3	267-269	268-270
HP09		4-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP08, 1765-93-1	I4	361-363	362-364

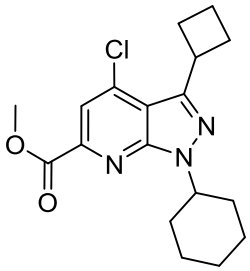
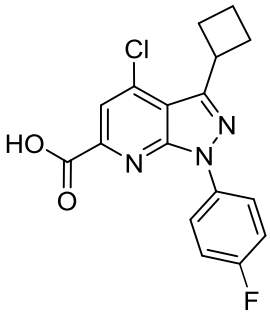
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP10		ácido 4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP02	J1	327-329	328-330
HP11		ácido 4-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP05	J1	333-335	334-336

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP12		4-cloro-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP23	Ejemplo específico	335-337	336-338
HP13		4-cloro-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	1131-18-6	Ejemplo específico	315-317	316-318

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP14		3-ciclobutil-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP15	Ejemplo específico	543	544

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP15		3-ciclobutil-1-[(2,4-dimetoxifenil) metil]-4-hidroxi-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AM P36	H3 (etapas 1 y 2 única mente)[1]	411	412
HP16		ácido 4-cloro-3-isopropil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP 01	J1	329-331	330-332

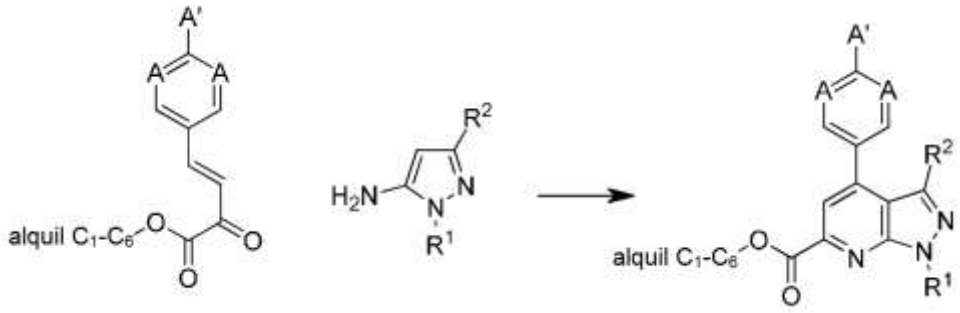
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP19		4-cloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP93	Ejemplo específico	359-361	360-362
HP20		1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-[(trifluorometanosulfonil)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	AMP94	Ejemplo específico	449	450

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
HP25		4-cloro-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP35	Ejemplo específico	347	348
HP26		ácido 4-cloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP19	J1	345	346

[1]Etapa 2 realizada en Dowtherm™ a 160 ºC durante 48 h.

Método I1-I34: Síntesis de ésteres

Método I1: Ciclación de piruvatos de alquilideno y aminopirazoles



A es N o CH

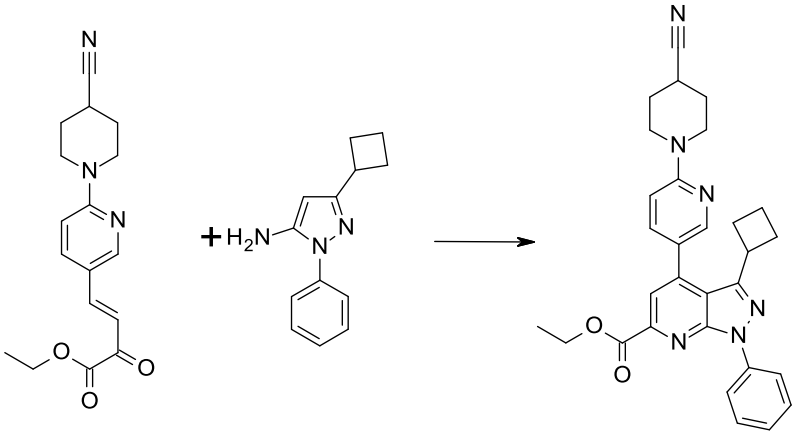
A' es R^e o L^1-G^{3C} como se describe en el Compendio

El piruvato de alquilideno (1 a 1.5 equiv.) y el aminopirazol (1 a 1.5 equiv.) en ácido acético o DMF se agitan al aire a temperaturas que varían de TA a reflujo durante 1 h a varios días. Como alternativa, la mezcla de reacción se calienta en irradiación de microondas a 150 ºC durante 20 minutos a 2 h, seguido de agitación en una atmósfera de aire en un matraz abierto a temperaturas que varían de TA a 90 ºC durante 1 h a varios días o mediante la retirada del disolvente al vacío, disolución del residuo en etanol y agitando a reflujo durante 1 h a varios días. Después, los volátiles se retiran al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usa como tal o como alternativa se trata mediante dilución con un disolvente orgánico, se lava sucesivamente con una solución acuosa básica y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío y se usa como tal o se purifica adicionalmente por

precipitación, por HPLC preparativa o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Como alternativa, el piruvato de alquilideno (1 equiv.) y el aminopirazol (1 equiv.) en *N*-metilpirrolidona puede calentarse a de 80 a 100 ºC durante 8 a 24 horas. Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una base, tal como Cs_2CO_3 (2-6 equiv.). La mezcla resultante se agita abierta al aire hasta que se observa una oxidación completa.

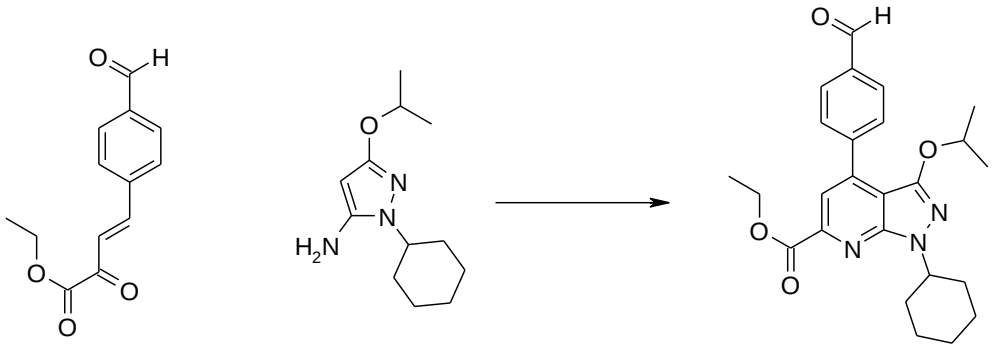
Síntesis ilustrativa de E018: Éster etílico del ácido 4-(4-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



El piruvato de alquilideno ALP09 (47.1 g, 150.5 mmol) y el aminopirazol AMP29 (30 g, 140.7 mmol) se disolvieron en ácido acético (240 ml) en un matraz de fondo redondo abierto al aire, equipado con un condensador. La solución se calentó a 80 ºC durante 40 horas y después se dejó enfriar a TA. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con DCM (400 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una

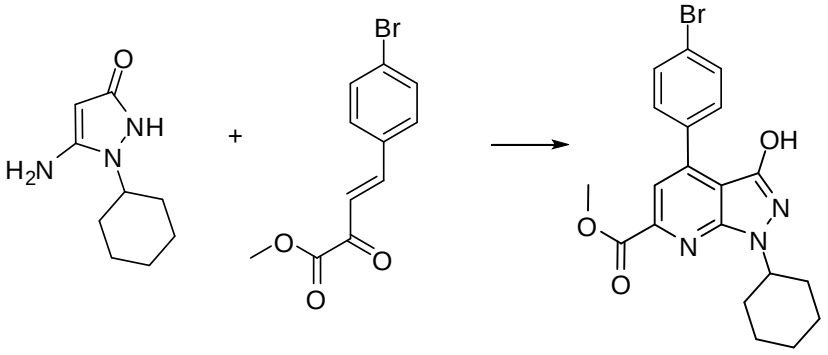
solución saturada acuosa de Na_2CO_3 y una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con diclorometano/acetato de etilo. El sólido se agitó durante 10 minutos en metanol, se filtró y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E425: 1-ciclohexil-4-(4-formilfenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una solución de ALP36 (116 mg, 0.5 mmol) y AMP95 (112 mg, 0.5 mmol) en *N*-metilpirrolidina (2 ml) se calentó a 100 ºC durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano (0/1 a 1/0) para dar el compuesto del título.

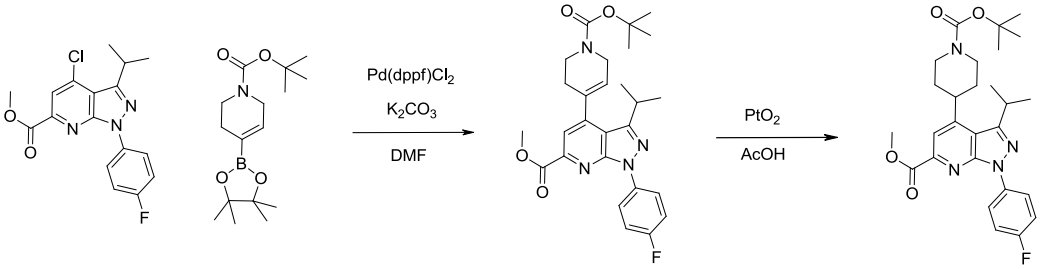
Síntesis ilustrativa de E503: 4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Se calentaron 5-amino-1-ciclohexil-1*H*-pirazol-3-ol ([436088-86-7], 5.54 g, 30.5 mmol) y (*E*)-metil-4-(4-bromofenil)-2-oxobut-3-enoato ([608128-34-3], 8.22 g, 30.5 mmol,) en NMP (60 ml,) durante una noche a 90 ºC. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Cs_2CO_3 (30 g, 91.6 mmol). La mezcla resultante se agitó abierta al aire hasta que se observó la oxidación completa en el compuesto del título. La solución obtenida se usó como tal para alquilación.

Método I2: Acoplamiento de Suzuki

Síntesis ilustrativa de E197 y E198: 4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo y 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 4-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo E198

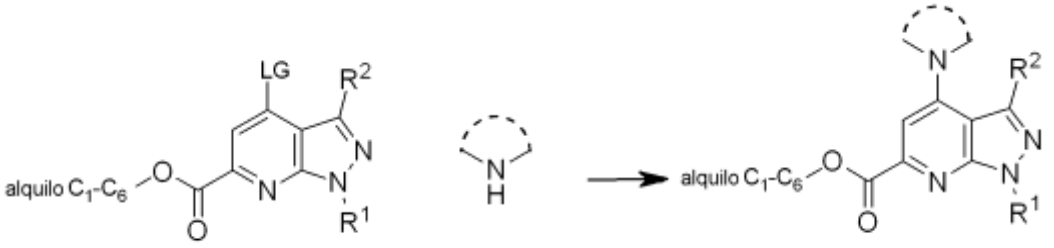
Una suspensión de 4-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (HP05, 2.0 g, 5.75 mmol, 1.0 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 286961-14-6, 3.6 g, 11.5 mmol, 2.0 equiv.), K_2CO_3 (2.4 g, 17.25 mmol, 3.0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (CAS: 72287-26-4, 939 mg, 1.15 mmol, 0.2 equiv.) en DMF anhidra (15 ml) se desgasificó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y la mezcla se vertió en 150 ml de agua y se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: 100/0 a 80/20) para dar E198.

Etapa 2: 4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Una suspensión de E198 (2.44 g, 4.93 mmol, 1.0 equiv.) y óxido de platino (IV) (CAS 1314-15-4, 1.2 g) en AcOH se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celpure® P65. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El

residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título.

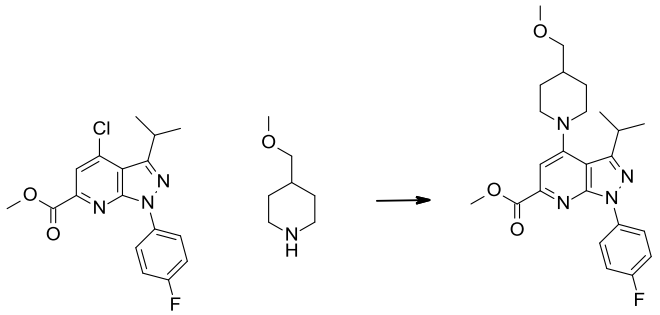
Método I3: Sustituciones nucleófilas de aminas



LG = Cl, OTf

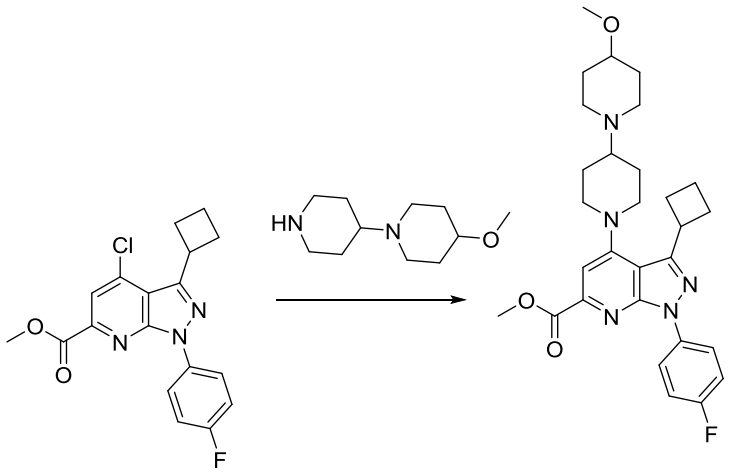
Una mezcla del intermedio de cloruro o triflato de pirazolopiridina (1.0 equiv.), la amina en forma de la base libre o sal clorhidrato (de 1 a 10 equiv.) y DIPEA (de 1 a 15 equiv.) en acetonitrilo anhidro y DMSO en un tubo cerrado herméticamente o un matraz de fondo redondo se calienta a una temperatura que varía de 50 a 130 ºC durante 1 h a varios días (hasta 8 días). La mezcla de reacción se enfría a TA y los volátiles se retiran al vacío. El residuo resultante se purifica por precipitación o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, o como alternativa, se reparte entre diclorometano o acetato de etilo y agua. Después, las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío y la mezcla en bruto resultante se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E092: 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



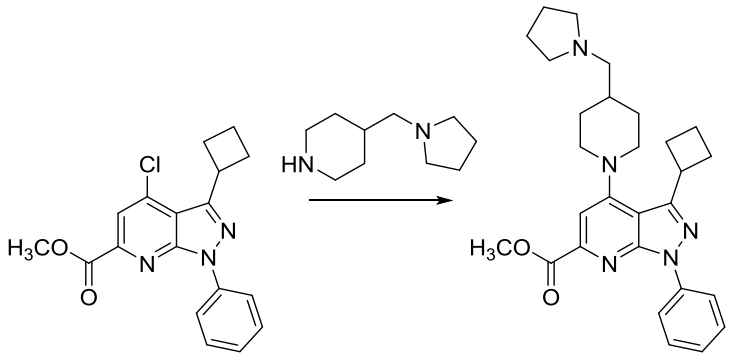
Una mezcla de HP05 (6.71g, 19.29 mmol, 1.0 equiv.), clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidina (CAS 916317-00-5, 6.39g, 38.58 mmol, 2 equiv.) y DIPEA (10.1 ml, 57.88 mmol, 3 equiv.) en DMSO anhidro (65 ml) se calentó a 100 ºC durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una mezcla de agua y una solución saturada de NaCl 1:1 (300 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con *n*-heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E356: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



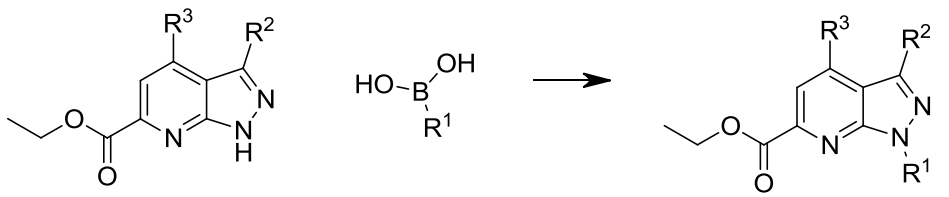
A una solución de HP19 (8.11 gramos, 22.6 mmol) en *N*-metilpirrolidinona seca (100 ml) se añadió 4-metoxi-1,4'-bipiperidina (5.37 gram, 27.1 mmol, AMI10) y diisopropiletilamina (9.42 ml, 54.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 24 horas y después se enfriaron a temperatura ambiente y se diluyeron con agua. Se formó una suspensión al enfriar a 0 ºC. La suspensión se filtró y el precipitado obtenido se lavó con agua. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título.

*Síntesis ilustrativa de E357: 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H-*pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato* de metilo



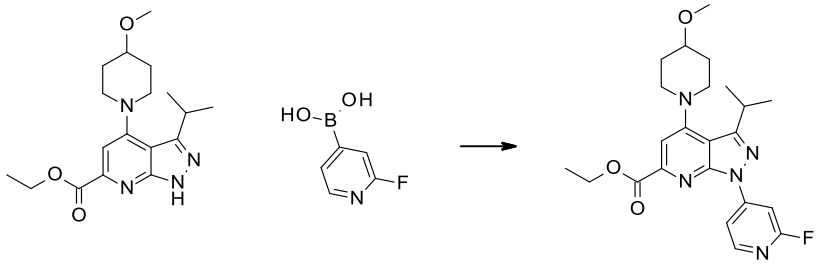
Se disolvieron 4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (15 g, 43.9 mmol, HP02) y 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina (13.29 g, 79 mmol) en una mezcla de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (45.9 ml, 263 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (90 ml). La solución resultante se calentó a 100 ºC en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. Después de diluir con agua (200 ml), la mezcla se extrajo con *terc*-butil metil éter (3 × 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso 1 M (2 × 100 ml), agua (2 × 50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío a aproximadamente 100 ml, seguido de la adición de heptanos (200 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y la suspensión espesa resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y después se secó a peso constante al vacío para dar 18.39 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.70 – 3.57 (m, 2H), 2.89 (td, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.63 (dc, *J* = 11.7, 9.2 Hz, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.53 (qd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 2H); LC/MS (APCI) *m/z* 474.6 $(M+H)^+$.

Método I4: Acoplamiento de Chan-Lam



A una solución de intermedio de 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo (1.0 equiv.) en diclorometano a TA se añade el ácido aril borónico (2.0 a 3.0 equiv.), acetato de cobre (II) (CAS 142-71-2, 1.5 equiv.) y piridina (4.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente al aire durante 1 h a 48 h. Después, la mezcla de reacción se filtra sobre una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavan con diclorometano y el filtrado se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

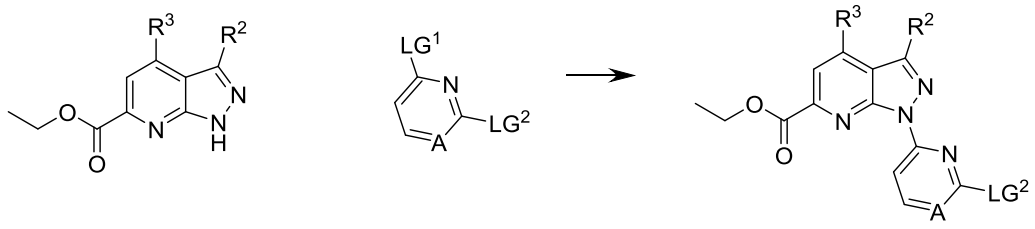
Síntesis ilustrativa de E111: 1-(2-fluoro-4-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



A una solución de 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E109 (70 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano (2 ml) a TA se añadió ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (CAS: 401815-98-3, 56 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.), acetato de cobre (II) (CAS 142-71-2, 54 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) y piridina (64 µl, 0.80 mmol, 4.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente al aire durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo: 100/0 a 70/30) para dar el compuesto del título.

Método I5: Sustitución nucleófila



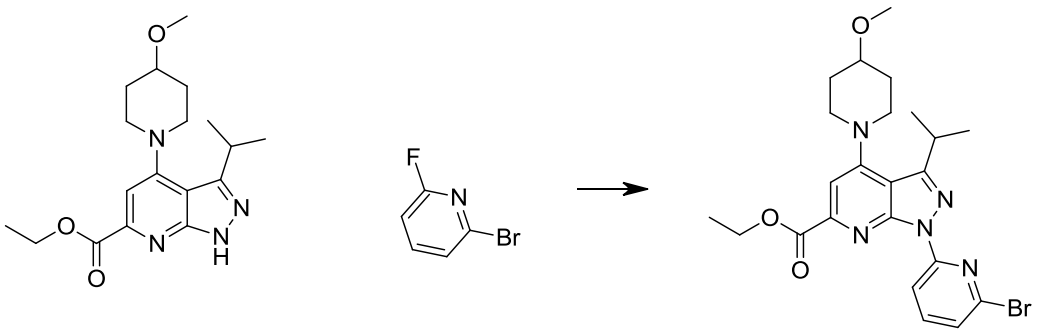
R^2 es isopropilo o ciclobutilo

A es CH o N

LG^1 y LG^2 son independientemente F, Cl o Br

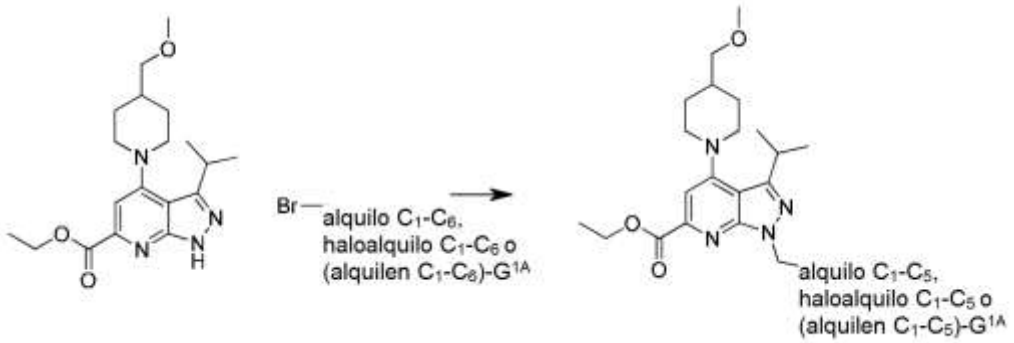
A una solución de intermedio de 3-substituted-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo (1.0 equiv.) en DMF anhidra o THF en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añade hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, de 1.2 equiv a 1.5equiv.) y la mezcla se agita 5 minutos a 0 ºC. Después, se añade un haluro aromático (2.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta hasta TA y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se reparte entre agua y acetato de etilo y se acidifica a pH 5 con AcOH. Las dos fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de E133: 1-(6-bromo-2-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



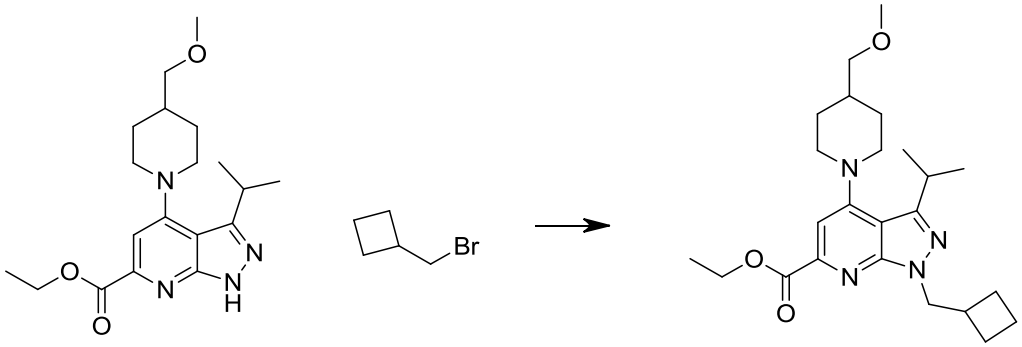
A una solución de 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E109 (245 mg, 0.71 mmol, 1.0 equiv.) en DMF anhidra (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 34 mg, 0.85 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla se agitó 5 minutos a 0 ºC, después se añadió 2-bromo-6-fluoropiridina (CAS 144100-07-2, 250 mg, 1.42 mmol, 2.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y se acidificó a pH 5 con AcOH. Las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó como tal.

Método I6: Alquilación



A una suspensión de 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E148 (1.0 equiv.) en DMF anhidra en una atmósfera de nitrógeno se añade carbonato potásico (1.2 equiv.), después bromuro de alquilo (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añaden carbonato de cesio (1.2 equiv.) y yoduro potásico (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E154: 1-(ciclobutilmetil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

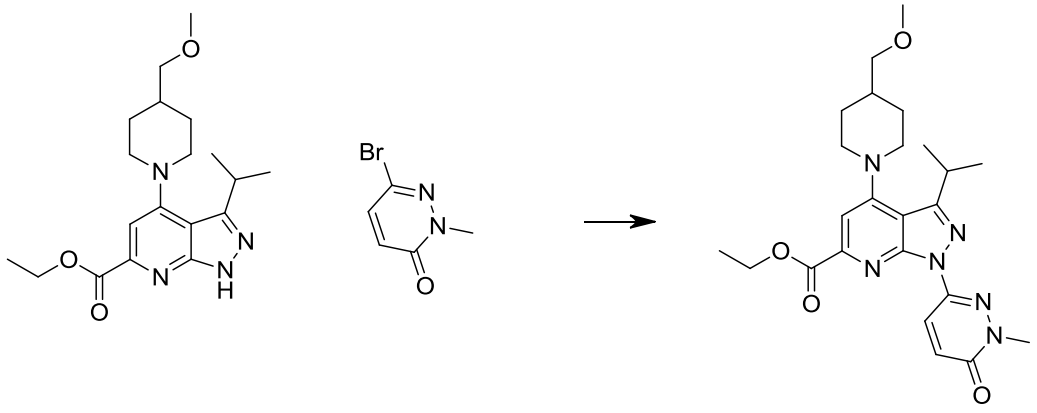


A una suspensión de 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E148 (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) en DMF anhidra (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato potásico (47 mg, 0.34 mmol, 1.2

equiv.) y después (bromometil)ciclobutano (CAS: 17247-58-4, 35 µl, 0.31 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron carbonato de cesio (111 mg, 0.34 mmol, 1.2 equiv.) y yoduro potásico (5 mg, 0.028 mmol, 0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 75/25 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Método I7: Acoplamiento cruzado a pirazol

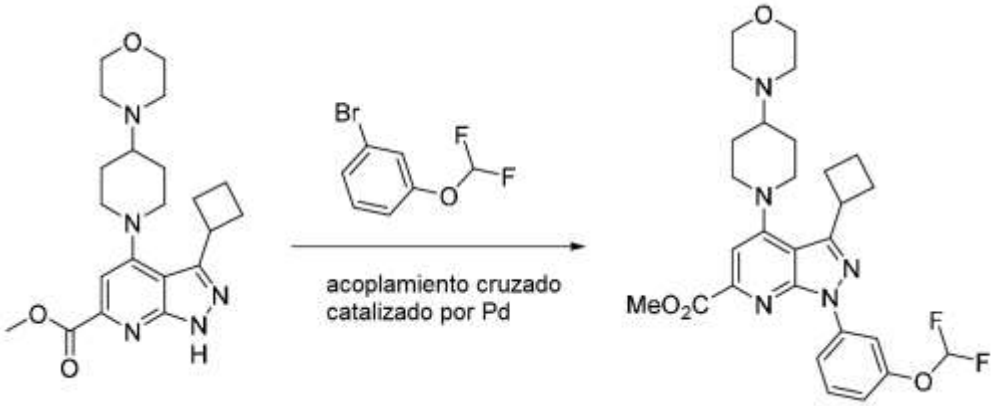
Síntesis ilustrativa de E157: 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una suspensión de 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E148 (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno anhidro (1 ml) se desgasificó con

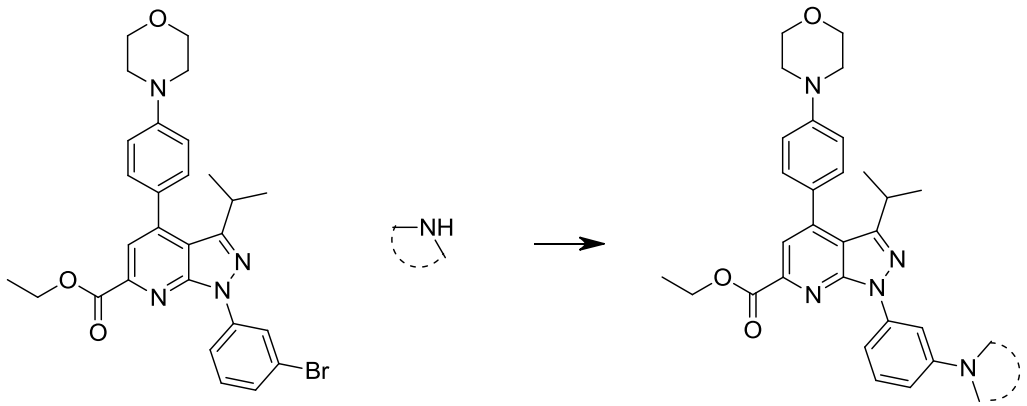
nitrógeno (burbujeo) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, a esta suspensión se añadió 6-bromo-2-metil-piridazin-3-ona (CAS 1123169-25-4, 58 mg, 0.31 mmol, 1.1 equiv.), carbonato de cesio (365 mg, 1.12 mmol, 4.0 equiv.), Xantphos (CAS 161265-03-8, 16 mg, 0.028 mmol, 0.1 equiv.) y acetato de paladio (II) (CAS 3375-31-3, 3 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv.). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno a TA durante 10 minutos y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 0/100 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E510: 3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



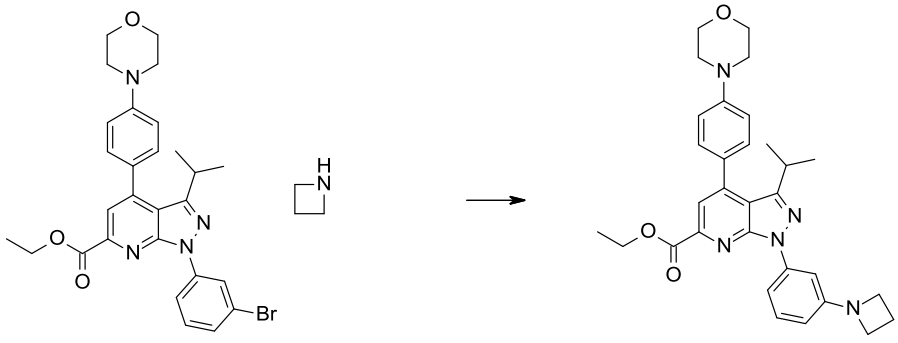
Una mezcla purgada con nitrógeno de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.0193 g, 0.021 mmol), y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0.0251 g, 0.052 mmol) en tolueno (2.2 ml) se agitó durante 20 minutos y después se añadió a una mezcla purgada con nitrógeno de 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (0.1760 g, 0.441 mmol, E509), 1-bromo-3-(difluorometoxi)benceno (0.1179 g, 0.529 mmol) y Cs_2CO_3 (0.2143 g, 0.658 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante una noche, se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x 8 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice (de EtOAc al 30-60 %/DCM a MeOH al 4 %/DCM) y se sometió de nuevo a cromatografía (*i*PrOH al 2.5-4 %/DCM) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 – 8.16 (m, 2H), 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.03 (m, 3H), 3.95 (dc, J = 18.1, 9.8, 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 – 3.48 (m, 6H), 2.91 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 4H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 1.88 (m, 4H), 1.63 (td, J = 13.1, 12.6, 6.4 Hz, 2H).

Método I8: Acoplamiento de Buchwald



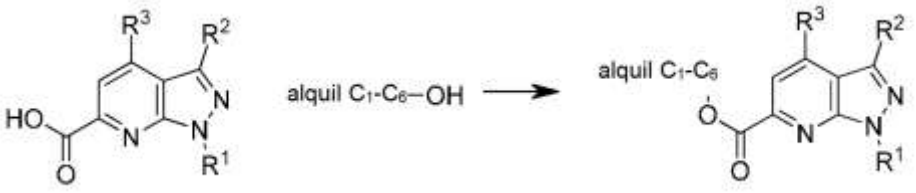
Una suspensión de 1-(3-bromofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E001 (1.0 equiv.), XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, 1.3 equiv.) en tolueno anhidro se desgasifica con argón (burbujeo) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade amina (1.3 equiv.) y la mezcla se purga con argón a TA durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agita a 100 ºC durante 30 minutos a 24 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se reparte entre agua y diclorometano y se filtra sobre una capa de Celpure P65®. Los sólidos se lavan con diclorometano y agua, y las dos fases del filtrado se separan. La capa acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El compuesto del título se obtiene a partir de la mezcla en bruto por precipitación o por purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de E002: 1-[3-(azetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una suspensión de 1-(3-bromofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E001 (60 mg, 0.115 mmol, 1.0 equiv.), XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 9 mg, 0.011 mmol, 0.1 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, 14 mg, 0.149 mmol, 1.3 equiv.) en tolueno anhidro (1.2 ml) se desgasificó con argón (burbujeo) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió azetidina (13 µl, 0.149 mmol, 1.3 equiv.) y la mezcla se purgó con argón a TA durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se repartió entre agua y diclorometano y después se filtró sobre una capa de Celpure P65®. Los sólidos se lavaron con diclorometano y aguay las dos fases del filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/metanol). El sólido obtenido se suspendió en etanol, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

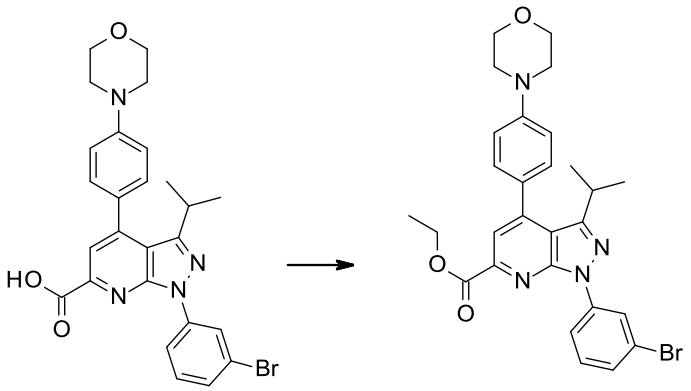
Método I9: esterificación



Al ácido (1 equiv.) en etanol o metanol a TA se añade ácido sulfúrico concentrado (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h a varios días (hasta 8 días). Después, la mezcla de reacción se enfría a TA. La suspensión resultante se filtra, el sólido se lava con etanol o metanol y después se seca al vacío. El sólido en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

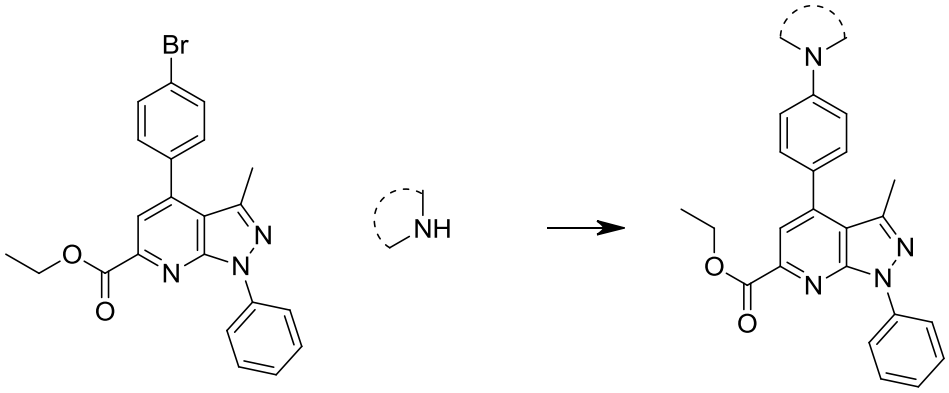
Como alternativa, si no se forma suspensión cuando se enfría la mezcla de reacción, el disolvente se retira al vacío. El residuo resultante se recoge en diclorometano y se basifica con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifican adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de: E001; 1-(3-bromofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.23 ml) a una suspensión de A242 (2.56 g, 4.9 mmol) en etanol absoluto (64 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la suspensión obtenida se filtró. La torta se lavó con etanol y se secó al vacío. El residuo sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 70/30 de heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

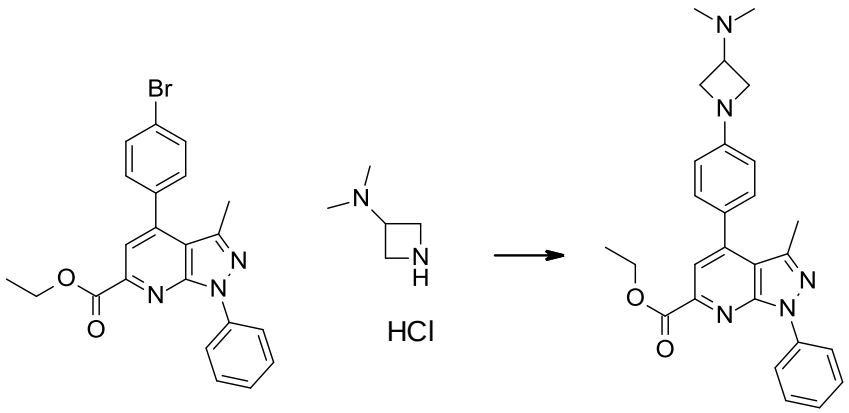
Método I10: Acoplamiento de Buchwald en el enlazador de arilo



A la amina (de 1.3 a 2 equiv.), E010 (1 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, de 1.3 a 3 equiv.) se añade tolueno anhidro desgasificado. La mezcla de reacción se purga con argón, se añade XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.) y la mezcla se purga de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agita a una temperatura que varía de 90 ºC a 110 ºC durante 1 h a 24 h. La mezcla de reacción se enfría y se carga en una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavan con disolventes orgánicos y los filtrados combinados se concentran al vacío. El residuo resultante se

purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

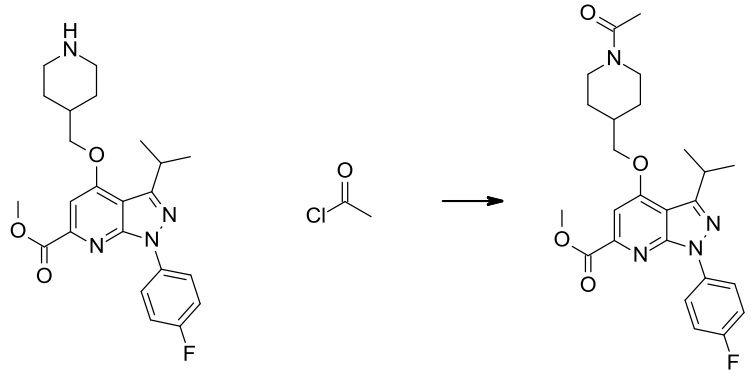
Síntesis ilustrativa de E011: *4-[4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo*



A clorhidrato de *N*,*N*-dimetilazetidin-3-amina (CAS: 935670-07-8, 40 mg, 0.194 mmol, 1.3 equiv.), E010 (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) y *terc*-butóxido sódico (CAS: 865-48-5, 57 mg, 0.598 mmol, 2.6 equiv.) se añadió tolueno desgasificado (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón, se añadió XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 17 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv.) y la mezcla se purgó de nuevo con argón. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con tolueno, acetato de etilo y diclorometano, y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (98/2 de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título.

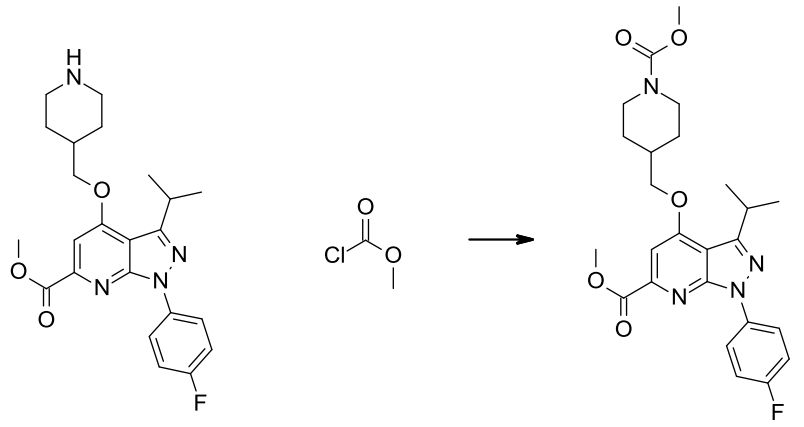
Método I11: acilación de amina

Síntesis de E176: 4-[(1-acetil-4-piperidil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



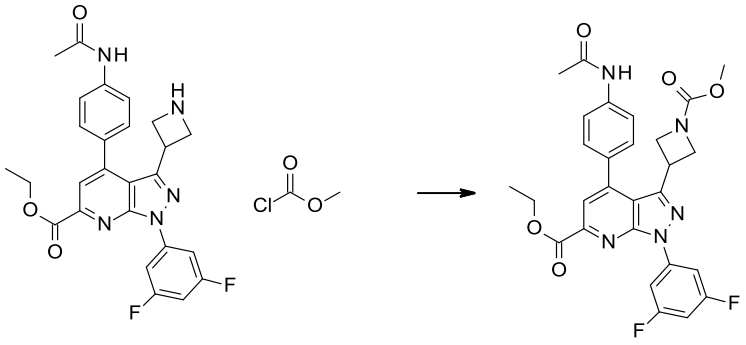
A E177 (0.1g, 0.23 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (2 ml) a TA se añadió cloruro de acetilo (CAS 75-36-5, 19 µl, 0.28 mmol, 1.2 equiv.), seguido de trietilamina (47 µl, 0.345 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 0/100 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de E178: 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



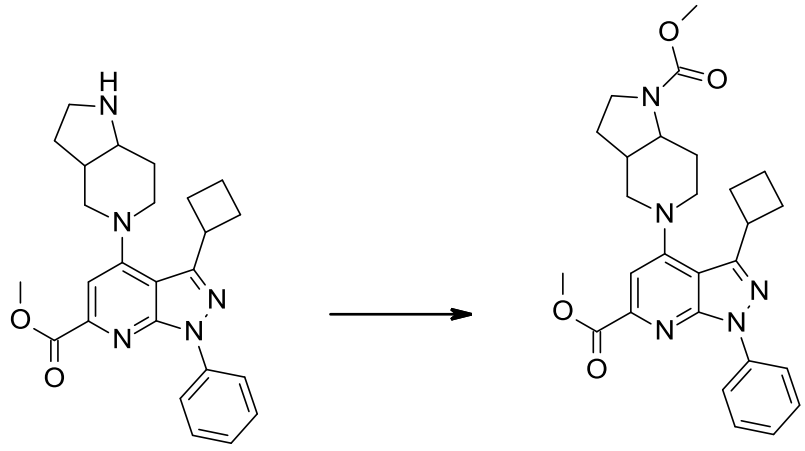
A E177 (0.1g, 0.23 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (2 ml) a TA se añadió cloroformiato de metilo (CAS: 79-22-1, 19 µl, 0.28 mmol, 1.2 equiv.) seguido de trietilamina (47 µl, 0.345 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 50/50 de heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de E042: 4-(4-acetamidofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metoxicarbonilazetidin-3-il)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



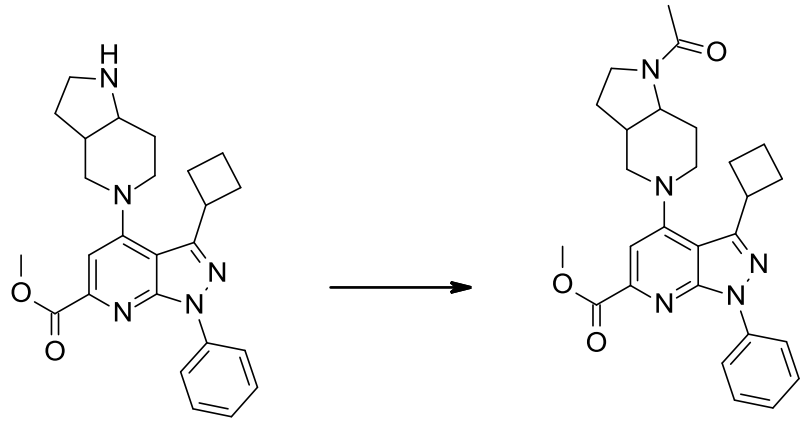
Se añadieron diisopropiletilamina (0.045 ml, 0.26 mmol, 2.0 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (CAS 1122-58-3, 3 mg, 0.026, 0.2 equiv.) a una solución de E043 (65 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (1 ml) a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió cloroformiato de metilo (CAS: 79-22-1, 0.010 ml, 0.13 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min, después se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 93/7) para dar el compuesto del título.

Síntesis de E129: 3-ciclobutil-4-(1-metoxicarbonil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



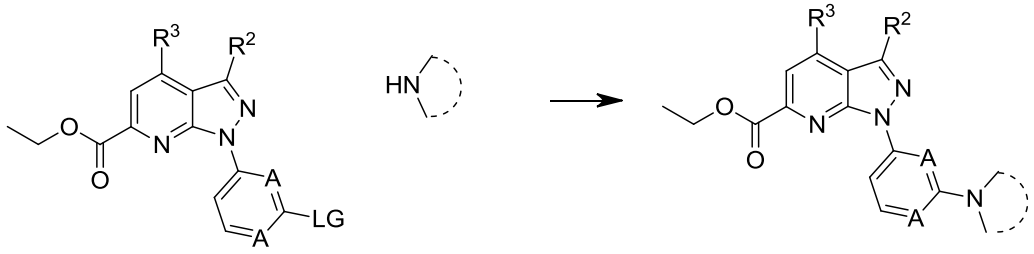
A E130 (31 mg, 0.073 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (0.5 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (31 µl, 0.219 mmol, 3 equiv.), seguido de cloroformiato de metilo (CAS: 79-22-1, 7 µl, 0.088 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: diclorometano/metanol, gradiente de 100/0 a 98/2) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de E132: 4-(1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



A E130 (31 mg, 0.073 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 ºC se añadió (31 µl, 0.219 mmol, 3 equiv.), seguido de cloruro de acetilo (CAS 75-36-5, 5 µl, 0.088 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: diclorometano/metanol, gradiente de 100/0 a 96/4) para proporcionar el compuesto del título.

Método I12: Sustitución nucleófila

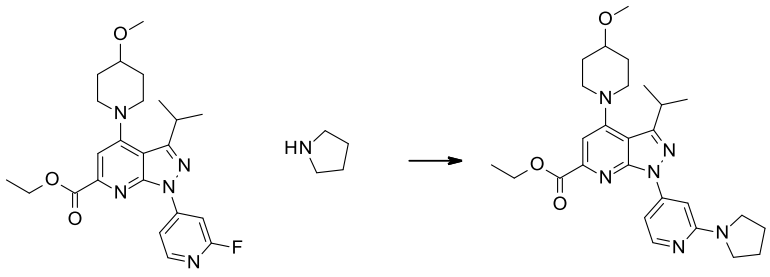


LG = F, Cl

A = CH, N

A una solución del éster intermedio (1.0 equiv.) en DMSO anhidro, se añaden la amina (de 2.0 a 3.0 equiv.) y K_2CO_3 (3.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 100 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfría a TA, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

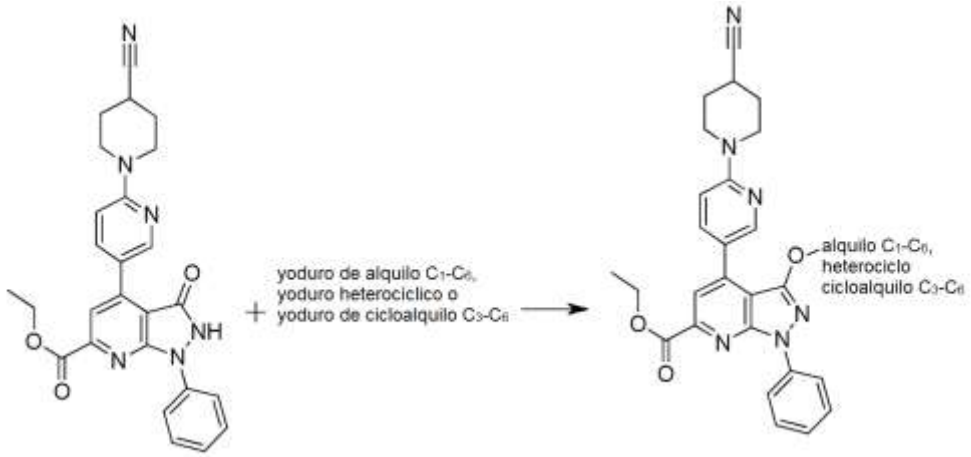
*Síntesis ilustrativa de E110: 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(2-pirrolidin-1-*il-*4-piridil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo*



A una solución de 1-(2-fluoro-4-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo E111 (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) en DMSO anhidro (1 ml), se añadieron pirrolidina (18 µl, 0.22 mmol, 2.0 equiv.) y K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por

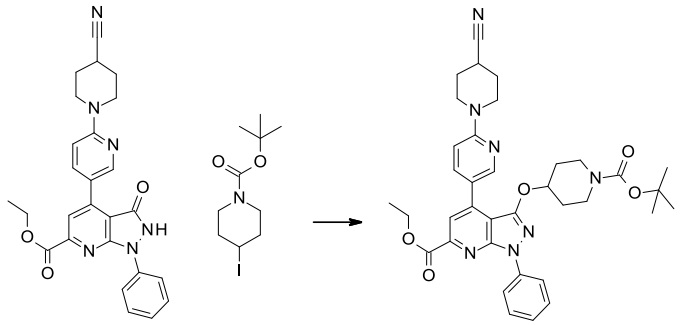
cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: 100/0 a 40/60) para proporcionar el compuesto del título.

Método I13: O-alquilación del pirazol



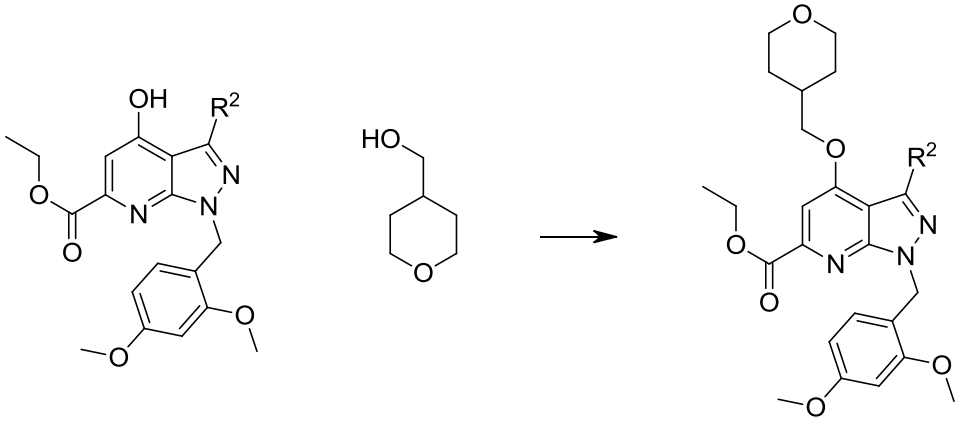
El Intermedio E153 (1.0 equiv.), el yoduro de alquilo (de 3 a 5.7 equiv.) y carbonato de cesio (de 3 a 5.7 equiv.) se cargan en un vial cerrado herméticamente. Se añade NMP y el vial se cierra herméticamente. La mezcla de reacción se agita a 130 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a TA y se reparte entre agua y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa de E152: 3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]-4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



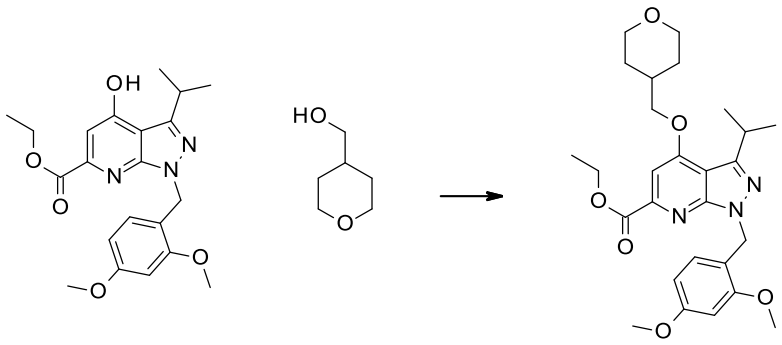
El Intermedio E153 (110 mg, 0.23 mmol), *N*-Boc-4-yodo-piperidina (CAS: 301673-14-3, 410 mg, 1.32 mmol, 5.7 equiv.) y carbonato de cesio (430 mg, 1.32 mmol, 5.7 equiv.) se cargaron en un vial cerrado herméticamente. Se añadió NMP (2.9 ml) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: gradiente de 100/0 a 2:1) para dar el compuesto del título.

Método I14: Reacción de Mitsunobu



Se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (CAS: 2446-83-5, 0.606 ml, 3.075 mmol, 1.5 equiv.) a una solución agitada del fenol HP intermedio (1 equiv.), tetrahidropiran-4-metanol (CAS: 14774-37-9, de 1.5 a 2.0 equiv.) y trifenilfosfina (CAS: 603-35-0, 1.5 equiv.) en tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 a 3 h. El disolvente se retira a presión reducida y la muestra en bruto resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

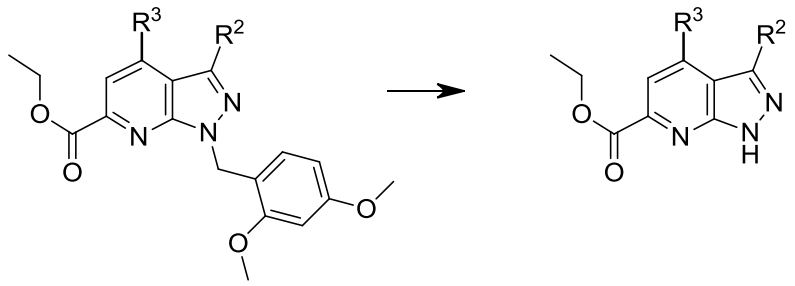
Síntesis ilustrativa de: E183 ; *1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo*



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (CAS: 2446-83-5, 0.606 ml, 3.075 mmol, 1.5 equiv.)a una solución agitada de HP06 (820 mg, 2.05 mmol), tetrahidropiran-4-metanol (CAS: 14774-37-9, 477 mg, 4.1 mmol, 2.0 equiv.) y trifenilfosfina (CAS: 603-35-0, 806 mg, 3.075 mmol, 1.5 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA

durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida y la muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con *n*-heptano/acetato de etilo de 90/10 a 1/1 para producir el compuesto del título.

Método I15: retirada de grupo dimetoxibencilo

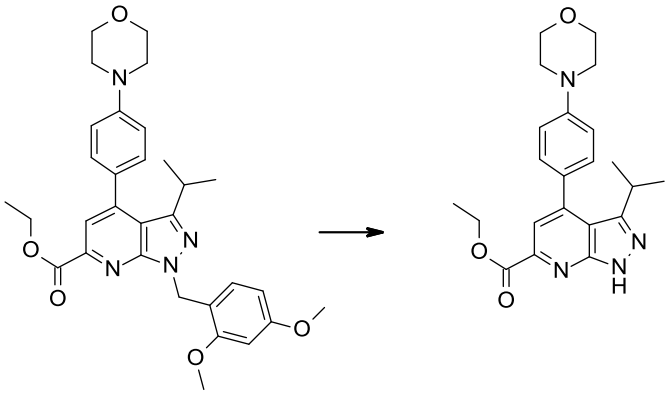


Se añade ácido trifluoroacético o una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético al compuesto de (2,4-dimetoxifenil)metil]pirazolo[3,4-*b*]piridina. La mezcla de reacción se agita a TA durante varias horas. Después, el compuesto del título se aísla mediante precipitación en éter dietílico directamente de la mezcla de reacción o después de la retirada de los volátiles y se usa como tal o se recoge en diclorometano y se basifica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice.

Como alternativa, la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se recoge en diclorometano y se basifica con una solución

saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío que se usa como tal o se purifica por precipitación o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

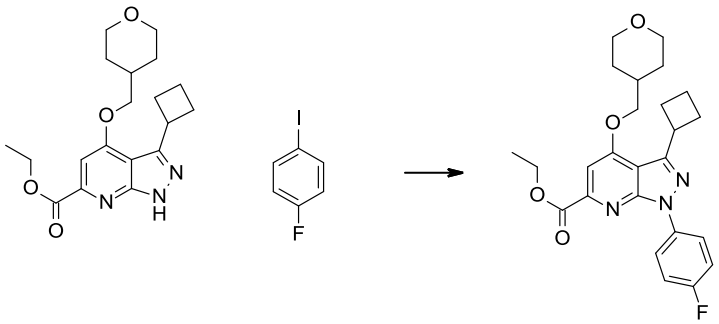
Síntesis ilustrativa del compuesto E055: 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Se añadió ácido trifluoroacético (4.24 ml, 55.4 mmol, 71 equiv.) al compuesto E056 (424 mg, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió éter dietílico (20 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con éter dietílico. El sólido se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó vigorosamente. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano. Las dos fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Método I16: Acoplamiento de Ullmann

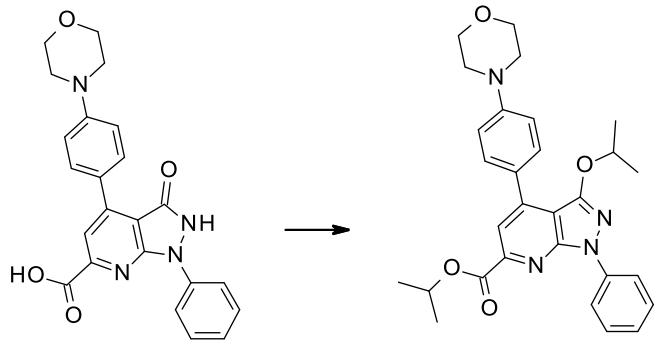
Síntesis de E171: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una solución desgasificada de *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexano (CAS: 67579-81-1, 0.002 ml, 0.01 mmol, 0.15 equiv.) y 1-fluoro-4-yodobenceno (CAS: 352-34-1, 0.007 ml, 0.06 mmol, 0.7 equiv.) en tolueno (2 ml) se añadió a una mezcla de E172 (30 mg, 0.08 mmol), K_3PO_4 (35 mg, 0.167 mmol, 2.0 equiv.) y CuI (1 mg, 0.005 mmol, 0.07 equiv.). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/heptano/acetato de etilo: 100/0/0 a 0/70/30) para dar el compuesto del título.

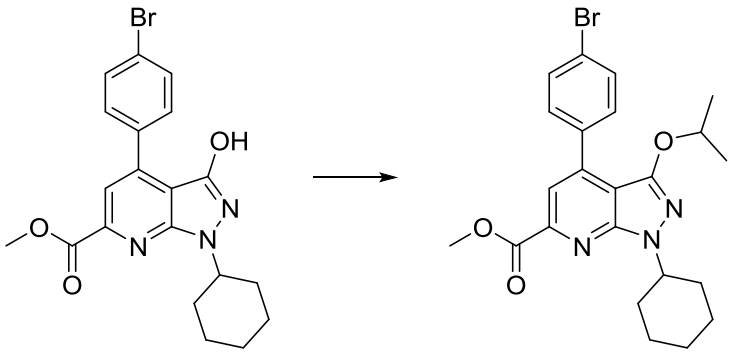
Método I17: O-Aquilación de pirazol

Síntesis del compuesto E090: 3-isopropoxi-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de isopropilo



A una solución de A256 (330 mg, 0.79 mmol) y 2-yodopropano (CAS 75-30-9, 0.19 ml, 1.90 mmol, 2.4 equiv.) en NMP anhidra (4 ml) se añadió carbonato de cesio (775 mg, 2.38 mmol, 3.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 80/20 a 70/30) para dar el compuesto del título.

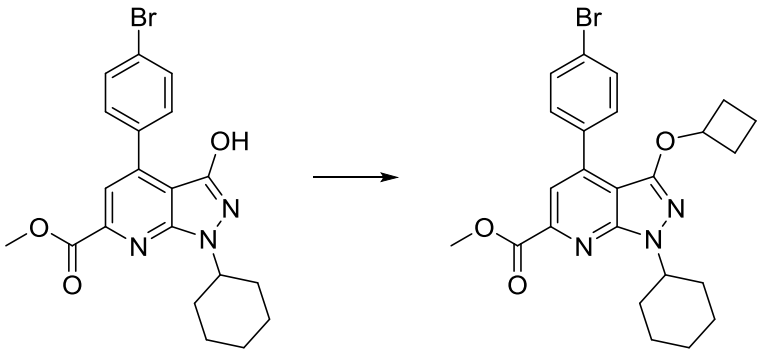
Síntesis del intermedio E504: 4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



A una solución que contenía 4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (30.5 mmol,

E503) se añadió bromuro de isopropilo ([75-26-3], 5.73 ml, 61.1 mmol) y carbonato de cesio (2.70 g, 8.28 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N_2 a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de éter de petróleo/EtOAc (95/5 hasta 90/10) para proporcionar el compuesto del título.

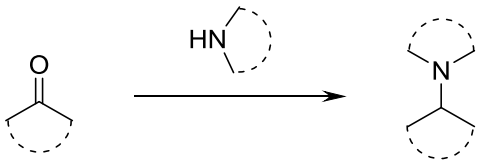
Síntesis del intermedio E505: 4-(4-bromofenil)-3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



A una solución que contenía 4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (5.52 mmol, E503) se añadió bromuro de ciclobutilo ([4399-47-7], 1.04 ml, 11.0 mmol) y carbonato de cesio (5.40 g, 11.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N_2 a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando un

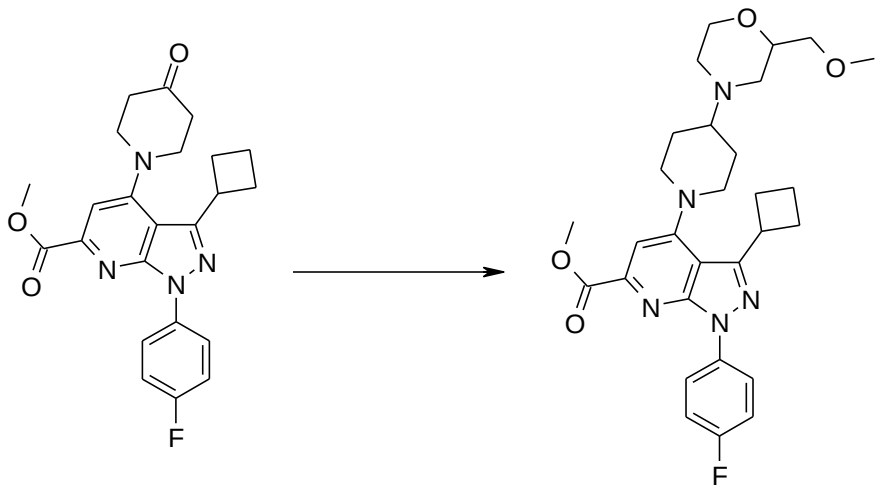
gradiente de éter de petróleo/EtOAc (95/5 hasta 90/10) para proporcionar el compuesto del título.

Método I18: Método general para aminación reductora



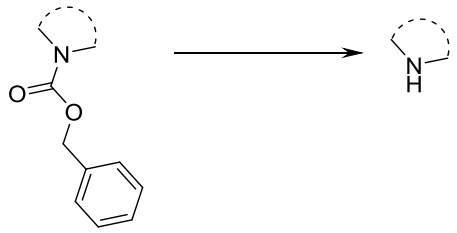
Una suspensión de cetona (1 equiv.), amina (de 1.5 a 3 equiv.) y trietilamina (de 1 a 2 equiv.) en diclorometano se agita a TA durante 5 minutos. Se añade ácido acético (de 1 a 2 equiv.) y la agitación a TA se continúa durante 30 minutos. Después, se añade triacetoxiborohidruro sódico (de 1 a 3 equiv.) y la agitación se continúa durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. La muestra en bruto se usa como tal o se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida.

Síntesis ilustrativa de E354: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



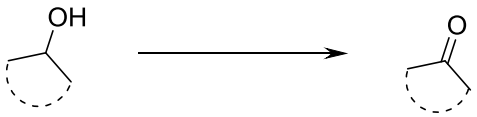
Una suspensión de E353 (0.1 g, 0.24 mmol), 2-(metoximetil)morfolina ([156121-15-2], 63 mg, 0.47 mmol) y trietilamina (33 µl, 0.24 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a TA durante 5 minutos. Se añadió ácido acético (21 µl, 0.35 mmol) y la agitación a TA se continuó durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (76 mg, 0.35 mmol) y la agitación se continuó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (3 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). La fase orgánica se separó usando un separador de gases y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Método I19: Método general para la retirada reductora de benciloxicarbonilo



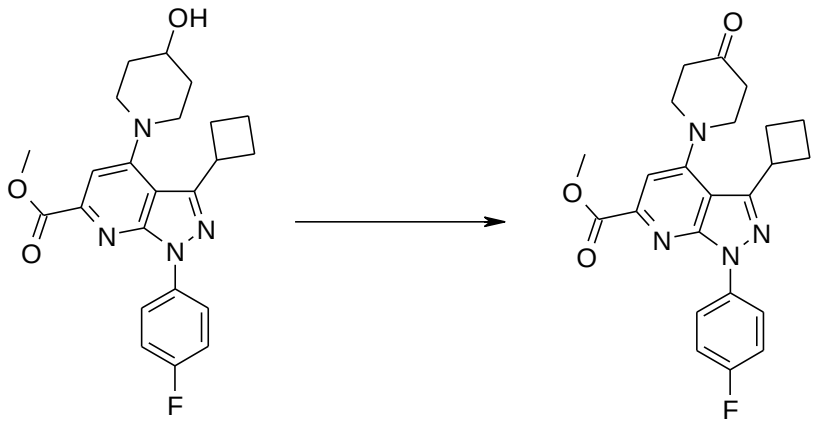
Una solución de la amina protegida con benciloxicarbonilo (1 equiv.) en metanol se enjuaga con N_2. Después, se añade Pd al 10 %/C (0.1 equiv.) y la mezcla se pone en una atmósfera de presión de hidrógeno con un globo. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra. El residuo se usa como tal o se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida.

Método I23: Método general para oxidación



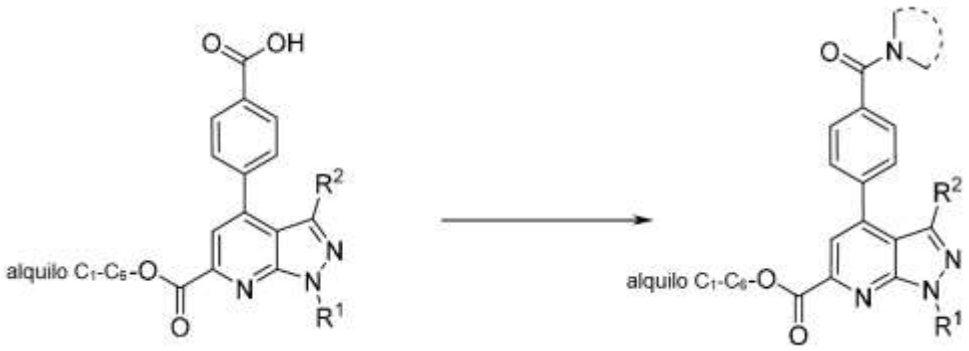
Se añade peryodinano de Dess Martin (de 1 a 2 equiv.) a TA a una solución agitada de alcohol (1 equiv.) en diclorometano. Después de 0.5 a 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano. Se añade una solución de $Na_2S_2O_3$ al 20 % en agua y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1:1) y la agitación se continúa durante 30 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto del título. El compuesto puede usarse como tal o se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida.

Síntesis del compuesto E353: 3-Ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (4 g, 9.4 mmol) a TA, a una solución agitada de E352 (3.6 g, 8.6 mmol) en diclorometano (40 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml). Se añadieron una solución de $Na_2S_2O_3$ acuosa al 20 % y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1:1, 50 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

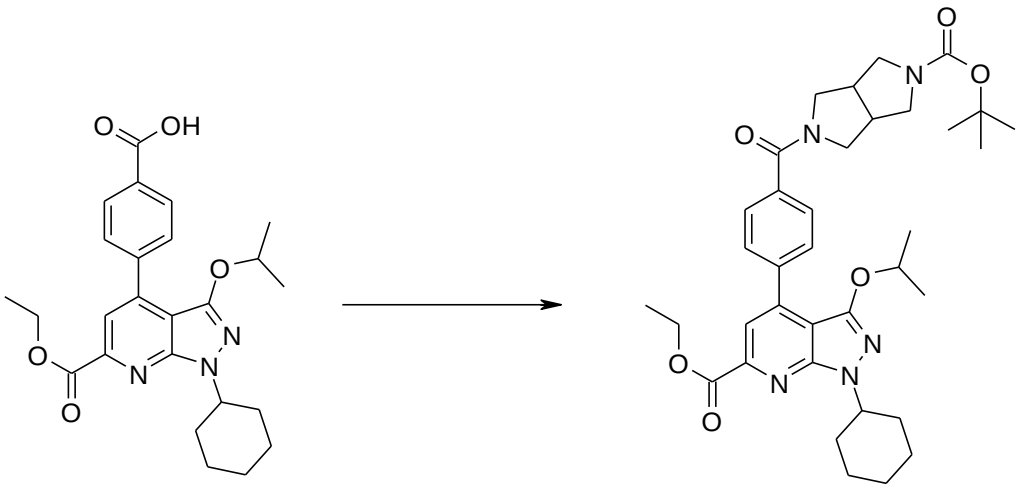
Método I24: Acoplamiento de aminas



Se añade EDC•HCl ([25952-538], 1.2 equiv.) a TA a una solución en agitación de ácido carboxílico (1 equiv.), amina (4 equiv.) y 4-(dimetilamino) piridina ([1122-58-3], 2 equiv.) en diclorometano.

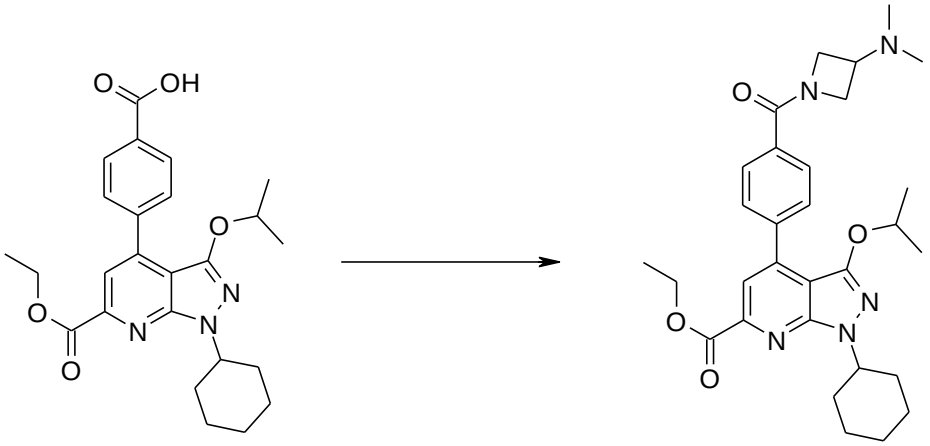
La mezcla de reacción se agita a TA durante 20 horas. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano y/o DCM/MeOH para producir el compuesto deseado.

Síntesis ilustrativa de E439: 4-{4-[5-(terc-butoxicarbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonil]fenil}-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



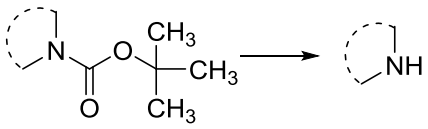
Se añadió EDC•HCl ([25952-538], 18 mg, 74 µmol) a TA a una solución agitada de E438 (30 mg, 62 µmol), hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo ([141449-85-6], 52 mg, 248 µmol) y 4-(dimetilamino) piridina ([1122-58-3], 17 mg, 124 µmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para producir el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de E441: 1-ciclohexil-4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Se añadió EDC•HCl ([25952-538], 24 mg, 125 µmol) a TA a una solución agitada de E438 (40 mg, 89 µmol), clorhidrato de *N*,*N*-dimetilazetidin-3-amina ([935670-07-8], 49 mg, 358 µmol), trietilamina (50 µl, 358 µmol) y 4-(dimetilamino)piridina ([1122-58-3], 24 mg, 196 µmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/DCM/MeOH (100/0/0 a 0/90/10) para producir el compuesto del título.

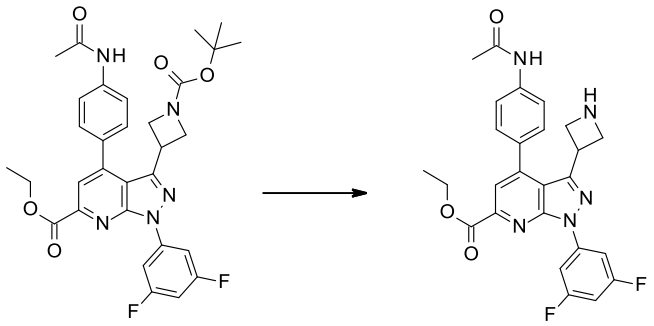
Método I25: desprotección de terc-butoxicarbonilo (Boc)



A una solución de la amina protegida con Boc (1 equiv.) en diclorometano a 0 ºC, se añade TFA (76-05-1, 5-20 equiv.). La

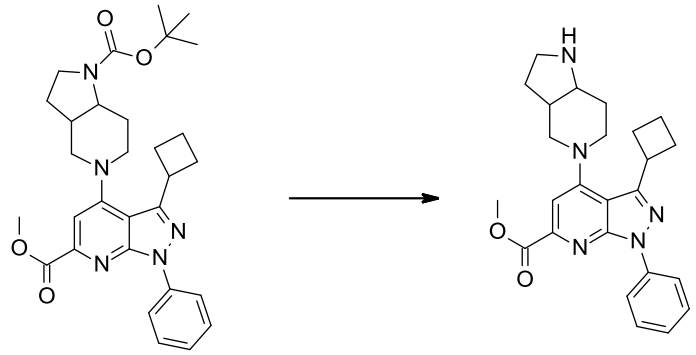
mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la desprotección. La mezcla puede tratarse diluyendo la mezcla de reacción con DCM, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fracción orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto del título. Como alternativa, la mezcla de reacción puede concentrarse a presión reducida y el compuesto del título en bruto puede usarse como tal sin purificación adicional.

Síntesis ilustrativa del compuesto E043: 4-(4-acetamidofenil)-3-(azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



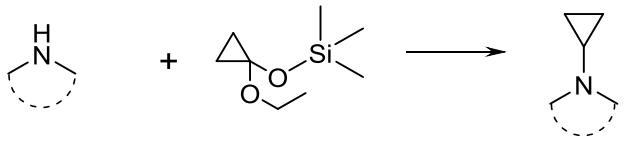
Se añadió ácido trifluoroacético (1.0 ml, 13.0 mmol, 33 equiv.) a 0 ºC a una solución de E044 (230 mg, 0.39 mmol) en diclorometano (5.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto E130: 4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-octahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Una solución de HCl 4 M en dioxano (0.245 ml, 0.98 mmol, 4.0 equiv.) se añadió a TA a una solución de E131 (130 mg, 0.24 mmol) en dioxano (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió más HCl 4 M en dioxano (0.1 ml, 0.4 mmol, 1.7 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

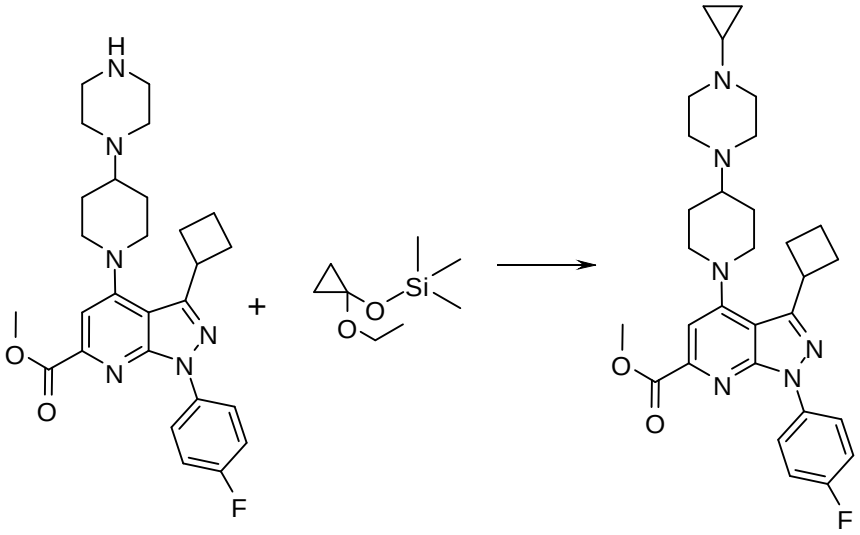
Método I26: Aminación reductora para instalar un grupo ciclopropilo



La amina (1 equiv.) se mezcla con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano ([27374-25-0], 2 equiv.), AcOH (1.6 equiv.) y $NaBH_3CN$ (1.5 equiv.) en una mezcla de THF/MeOH (1/1).

La mezcla resultante se agita durante una noche a 50 ºC. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de agua. Después, se añade una solución 1 M de NaOH y la mezcla se agita durante 15 minutos más. Después de disolución con DCM, la capa orgánica se separa, se seca y se concentra para dar el compuesto del título.

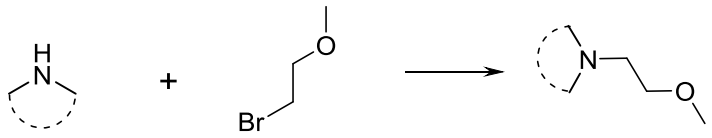
Síntesis ilustrativa del compuesto E465: 3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Se mezcló 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0.41 mmol, E498) con (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano ([27374-25-0], 163 µl, 0.81 mmol), AcOH (26 µl, 0.65 mmol) y cianoborohidruro sódico ([25895-60-7], 38 mg, 0.61 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (1/1, 1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 ºC. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición

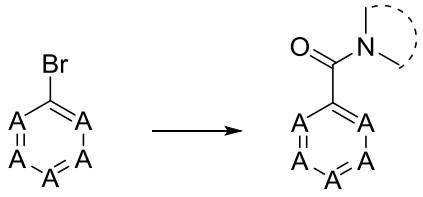
de agua. Después, se añadió una solución 1 M de NaOH y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. Después de disolución con DCM, la capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto del título.

Método I27: Alquilación de amina



La amina (1 equiv.) se mezcla con 1-bromo-2-metoxietano ([6482-24-2], 1.1 equiv.) y K_2CO_3 (2 equiv.) en MeCN. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una noche a 50 ºC. Después de enfriar, la mezcla se usa como tal en la siguiente etapa.

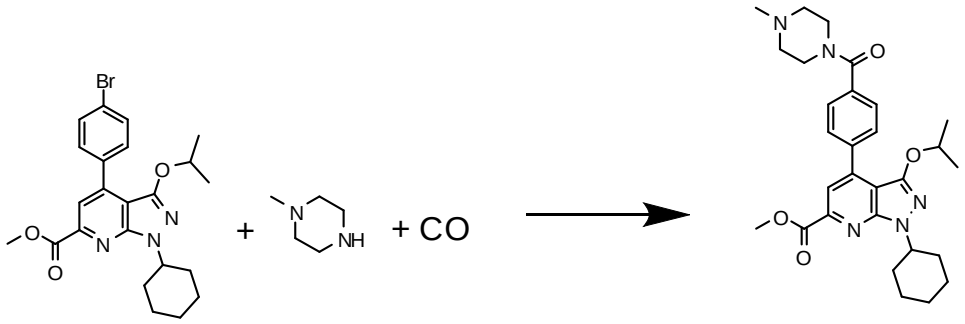
Método I28: Amino-carbonilación



A es CH o N

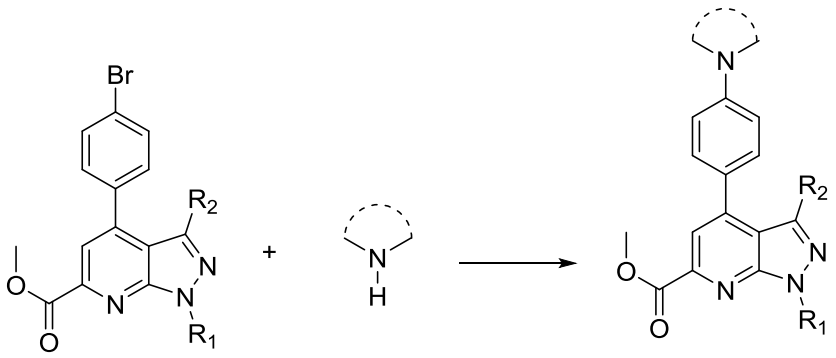
En un reactor Parr, el bromuro de arilo (1 equiv.) se mezcla con una amina (2 equiv.), Et_3N (4 equiv.) y Xantphos Pd G3 (0.03 equiv.) en dioxano. Se aplica una presión de CO de 5 bares y la mezcla se calienta a 100 ºC durante una noche. La concentración da un residuo que se redisuelve en DCM. La extracción con agua da una fase orgánica, que se concentra para dar un residuo que se usa como tal en la siguiente etapa.

Síntesis ilustrativa del compuesto E474: 1-ciclohexil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



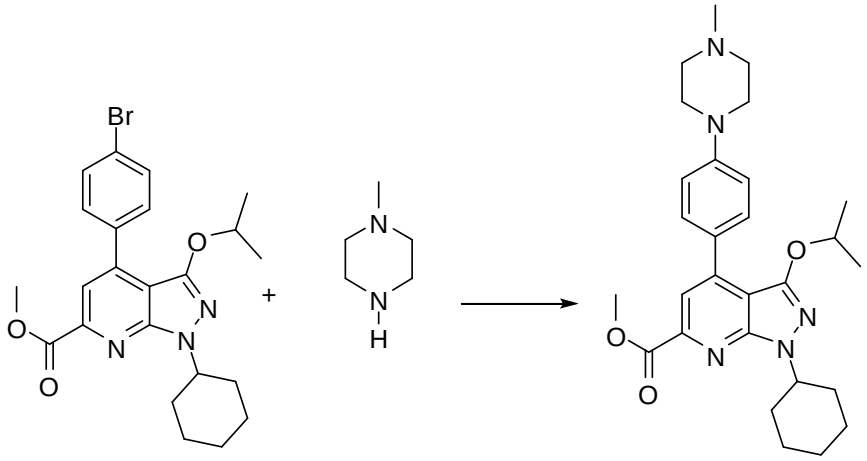
Un reactor Parr se cargó con E504 (0.50 mmol, 250 mg), diclorhidrato de 1-metilpiperazina ([34352-59-5], 1.0 mmol, 173 mg) y [metanosulfonato de (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II)] (0.015 mmol, 14 mg). El reactor se evacuó y se cargó de nuevo con N_2, se añadieron Et_3N (4.0 equiv, 2.0 mmol, 279 µl) y 1,4-dioxano (seco, 8 ml/mmol, 4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC en una atmósfera de CO (5 bar) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre H_2O y diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Método I29: Acoplamiento de Buchwald alternativo en el enlazador de arilo



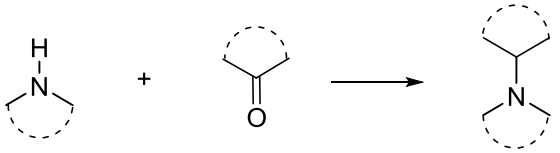
Un tubo se carga con el bromuro de arilo (1 equiv.). La amina (1.2 equiv.) se añade junto con (RuPhos) cloruro de fenetilamina paladio (II) (1:1 MTBE solvato, 0.1 equiv.), NaO*t*Bu (1.2 equiv.) en dioxano. La suspensión resultante se pone en una atmósfera de N_2 y se agita a 100 ºC. Después, la mezcla se diluye con agua y se acidifica con una solución 1 N de ácido cítrico hasta pH 3-4. La extracción con DCM da el producto en bruto, que se usa como tal o se purifica por cromatografía. Durante este método, es posible que suceda la hidrólisis parcial del éster para dar el ácido correspondiente.

Síntesis ilustrativa del compuesto E502: 1-ciclohexil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Un tubo se cargó con el E504 (100 mg, 0.21 mmol). Se añadió 1-metilpiperazina ([109-01-3], 28 µl, 0.25 mmol) junto con (RuPhos) cloruro de fenetilamina paladio (II) (1:1 MTBE solvato, 17 mg, 0.02 mmol) y NaO*t*Bu (25 mg, 0.25 mmol) en dioxano (1 ml). La suspensión resultante se puso en una atmósfera de N_2 y se agitó a 100 ºC. Después, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con una solución 1 N de ácido cítrico hasta pH 3-4. La extracción con DCM dio el compuesto del título que se usó como tal. Se observó la hidrólisis parcial del éster en el ácido correspondiente.

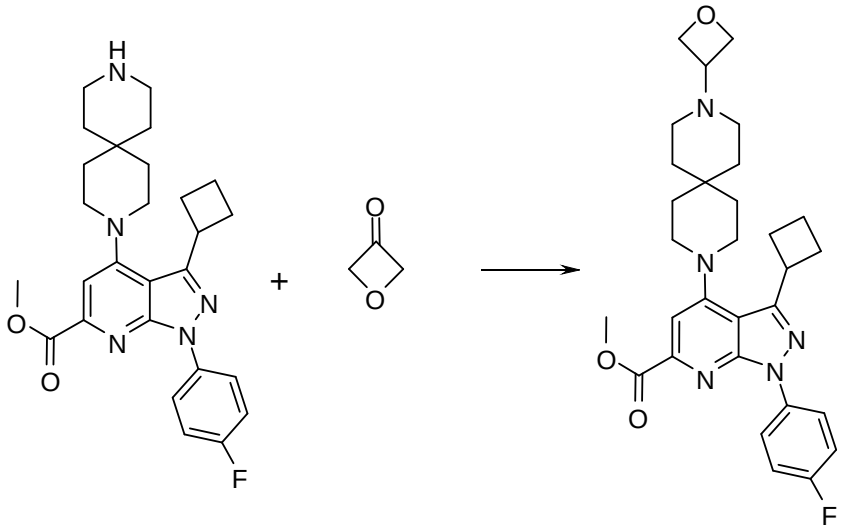
Método I30: Aminación reductora alternativa



Una solución de la amina (1 equiv.), la cetona (2 equiv.) y AcOH (1.5 equiv.) en DCM se enfría a 0 ºC. Después, se añade en porciones triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7], 2 equiv.) y la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se diluye con una solución saturada de

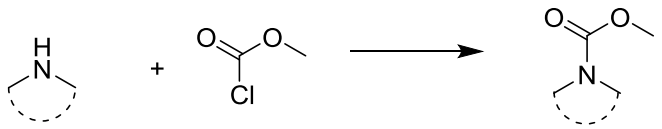
$NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentra para dar la amina alquilada que se usa como tal o se purifica por cromatografía.

Ejemplo ilustrativo del compuesto E469: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[9-(oxetan-3-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



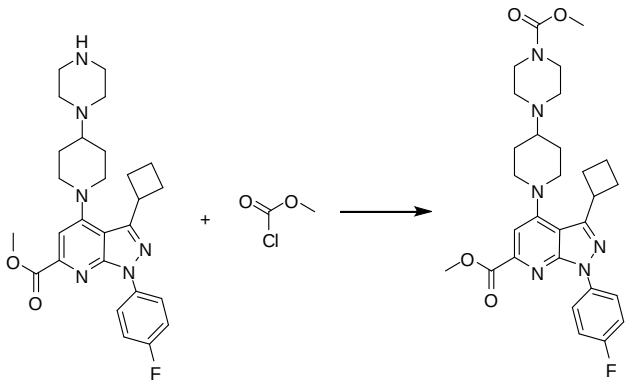
Una solución del 3-ciclobutil-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0.42 mmol, E500), 3-oxetanona ([6704-31-0], 54 µl, 0.84 mmol) y AcOH (36 µl) en DCM (3 ml) se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7], 178 mg, 0.84 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se diluyó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó para dar el compuesto del título.

Método I31: Síntesis de carbamato



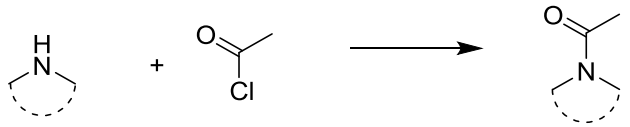
A una solución de la amina (1 equiv.) en DCM se añade trimetilamina (2 equiv.) y después cloroformiato de metilo ([79-22-1], 2 eq**)**. La mezcla se agita a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Después de concentración, se obtiene el carbamato, que se usa como tal o se purifica por cromatografía.

Ejemplo ilustrativo del compuesto E486: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



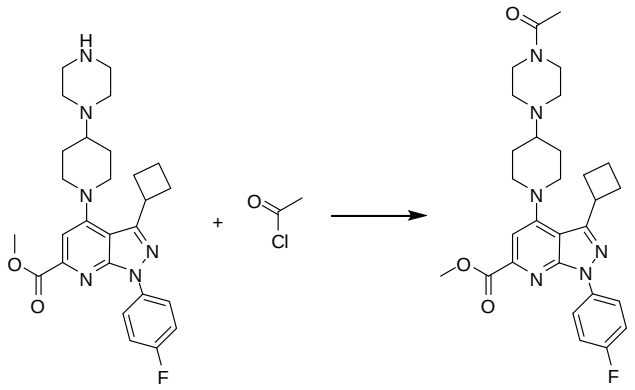
A una solución del E498 (118 mg, 0.239 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (67 µl, 0.478 mmol) y después cloroformiato de metilo (37 µl, 0.478 mmol**)**. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Después de concentración, se obtuvo el compuesto del título, que se usó como tal.

Método I32: Síntesis de amida usando cloruro de acetilo



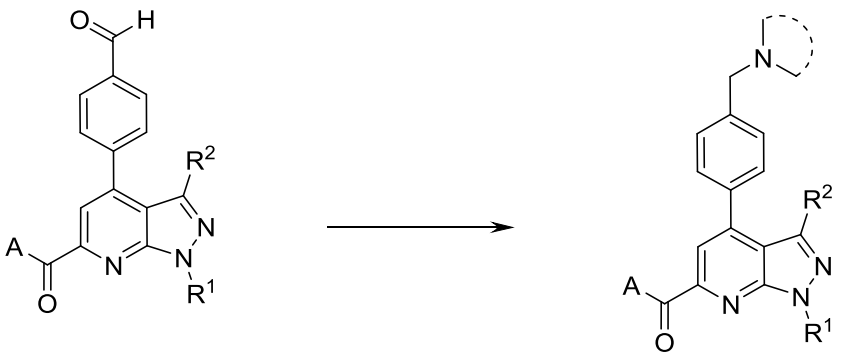
A una solución de la amina (1 equiv.) en DCM se añade trimetilamina (2 equiv.) y después cloruro de acetilo ([75-36-5], 2 eq**)**. La mezcla se agita a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Después de concentración, se obtiene la amida, que se usa como tal o se purifica por cromatografía.

Ejemplo ilustrativo del compuesto E487: 4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



A una solución del E498 (118 mg, 0.239 mmol) en DCM (1 ml) se añadió trietilamina (67 µl, 0.478 mmol) y después cloruro de acetilo ([75-36-5], 0.478 mmol**)**. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se diluyó con una solución saturada $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Después de concentración, se obtuvo el compuesto del título, que se usó como tal.

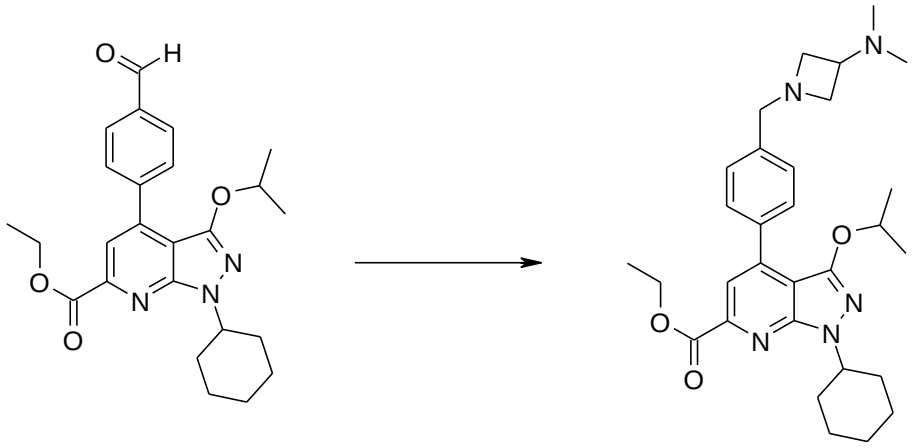
Método I34: Aminación reductora en aldehídos



A es -O-alquilo C_1-C_6 o -$NHS(O)_2R^5$

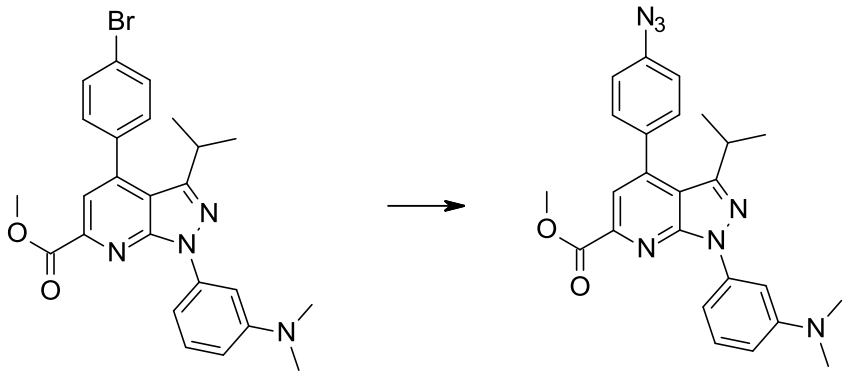
Una suspensión de clorhidrato de amina o base libre (de 1 a 2 equiv.) y trietilamina (de 1 a 2 equiv.) en 1,2-dicloroetano se agita a TA durante 10 minutos. Se añaden sucesivamente aldehído (1 equiv.), triacetoxiborohidruro sódico (2 equiv.) y ácido acético (de 0.6 a 4 equiv.) y la agitación a TA se continua durante 20 horas. Pueden añadirse reactivos de partida hasta que se observe una conversión completa. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y/o una solución acuosa saturada de NH_4Cl y un tampón fosfato (pH 6.2). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El residuo se usa como tal o se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida para producir el compuesto aminado reductivamente.

Síntesis ilustrativa de E426: 1-ciclohexil-4-(4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}fenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una suspensión de diclorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina ([124668-49-1], 17 mg, 124 µmol) y trietilamina (35 µl, 248 µmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a TA durante 10 minutos. Se añadieron sucesivamente aldehído E425 (54 mg, 124 µmol), triacetoxiborohidruro sódico (53 mg, 248 µmol) y ácido acético (29 µl, 496 µmol) y la agitación a TA se continuó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se usó como tal o se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para producir el compuesto del título.

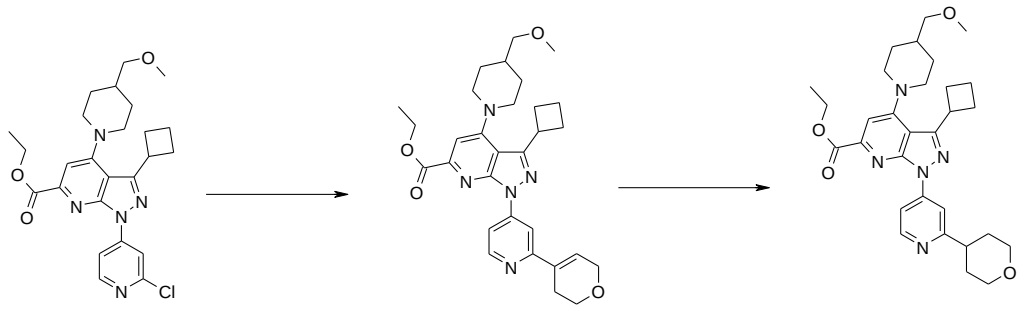
Síntesis de E199: 4-(4-azidofenil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



El Intermedio E074 (0.5g, 1.013 mmol, 1.0 equiv.) y azida sódica (CAS 26628-22-8, 132 mg, 2.026 mmol, 2 equiv.) se pusieron en un vial cerrado herméticamente. Se añadió una mezcla 2:1 de etanol y agua (2 ml) y el vial se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron yoduro de cobre (I) (CAS 7681-65-4, 20 mg, 0.101 mmol, 0.1 equiv.), ascorbato sódico (CAS 134-03-2, 11 mg, 0.051 mmol, 0.05 equiv.) y *N*,*N*'-dimetiletilendiamina (CAS 110-70-3, 45 µl, 0.405 mmol, 0.2 equiv.) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 80 ºC durante 45 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo acuoso resultante se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó como tal.

Síntesis de E390: 3-ciclobutil-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo y E391: 3-ciclobutil-4-[4-

(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: E390: 3-ciclobutil-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

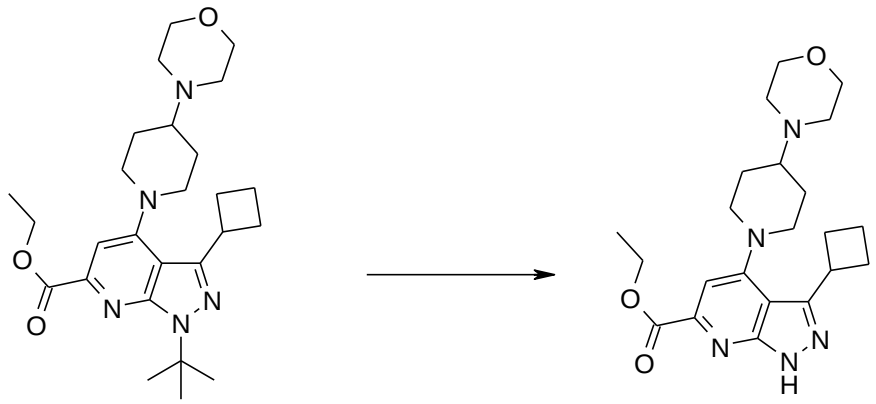
En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión de E389 (110 mg, 0.23 mmol), éster pinacol 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico (72 mg, 0.34 mmol), K_3PO_4 (146 mg, 0.69 mmol) y Pd(Amphos)Cl_2 ([887919-35-9], 16 mg, 23 µmol) en dioxano (3 ml) y agua (0.5 ml) se desgasificó con N_2 a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a TA y después se concentró a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título E390.

Etapa 2: E391: 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Una suspensión de E390 (60 mg, 0.11 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20 mg) en etanol se hidrogenó durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celpure® y se lavó con

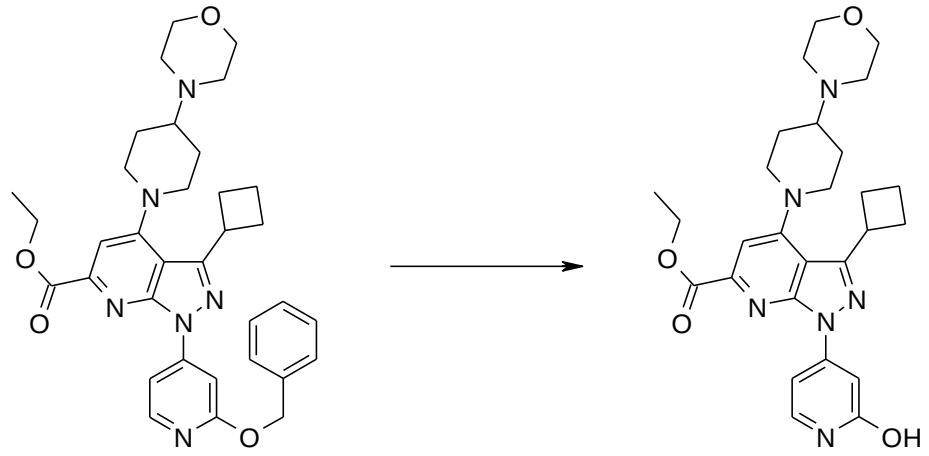
acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título E391.

Síntesis de E393: 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



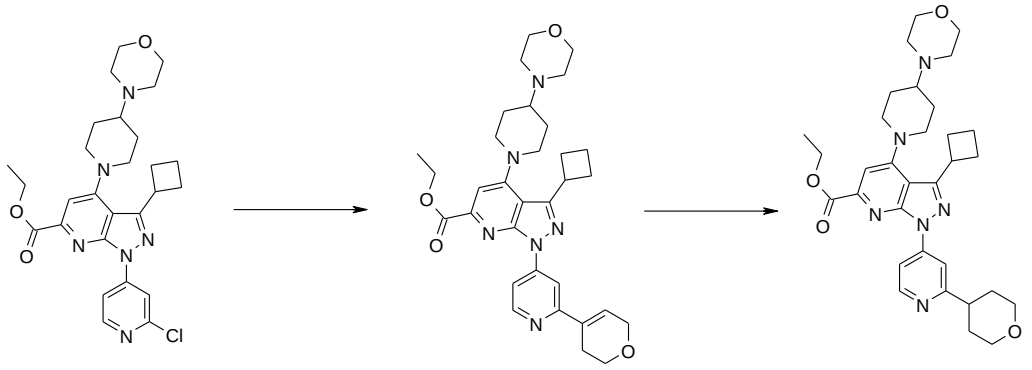
Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (860 µl, 10 mmol) a TA a una solución de E392 (1 g, 2 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua (1:1, 10 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol (95/5, 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Síntesis de E402: 3-ciclobutil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Una suspensión de E401 (75 mg, 0.12 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (10 mg) en THF se hidrogenó durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celpure®, que se lavó con diclorometano/metanol. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título E402.

Síntesis de E407: 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



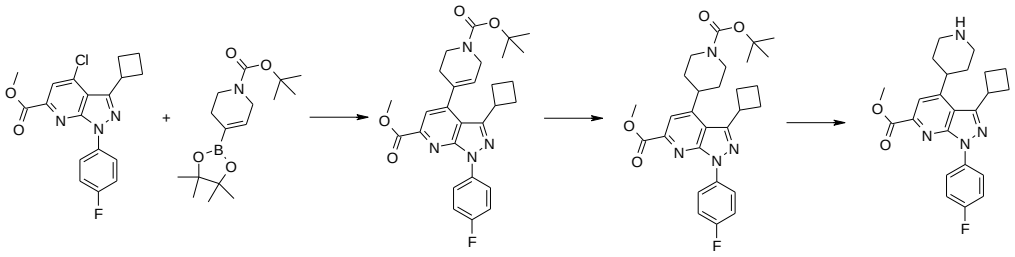
Etapa 1: 3-ciclobutil-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión de E406 (110 mg, 0.21 mmol), éster pinacol 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-borónico (72 mg, 0.34 mmol), K_3PO_4 (146 mg, 0.69 mmol) y Pd(Amphos)Cl_2 ([887919-35-9], 16 mg, 23 µmol) en dioxano (3 ml) y agua (0.5 ml) se desgasificó con N_2 a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 20 horas. La mezcla se enfrió a TA y la mezcla se concentró a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Una suspensión de 3-ciclobutil-1-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)piridin-4-il]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo (54 mg, 0.94 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (15 mg) en etanol/THF (1 : 1, 10 ml) se hidrogenó durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celpure®, que se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título, E407.

Síntesis de E413: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Una suspensión de 4-cloro-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (HP19, 2.0 g, 5.75 mmol, 1.0 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS 286961-14-6, 3.6 g, 11.5 mmol, 2.0 equiv.), K_2CO_3 (2.4 g, 17.25 mmol, 3.0 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (CAS: 72287-26-4, 939 mg, 1.15 mmol, 0.2 equiv.) en DMF anhidra (15 ml) se desgasificó con nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en 150 ml de agua enfriada con hielo y se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título.

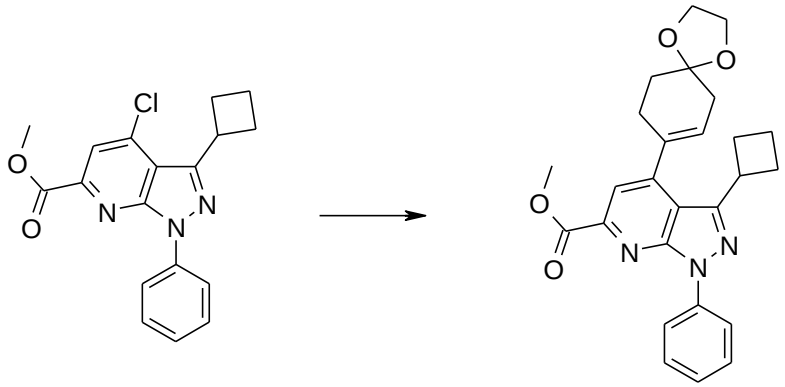
Etapa 2: 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Una suspensión del compuesto de la Etapa 1 (2.44 g, 4.93 mmol, 1.0 equiv.) y óxido de platino (IV) (CAS 1314-15-4, 1.2 g) en ácido acético (240 ml) se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celpure® P65. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo: 100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título.

Etapa 3: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

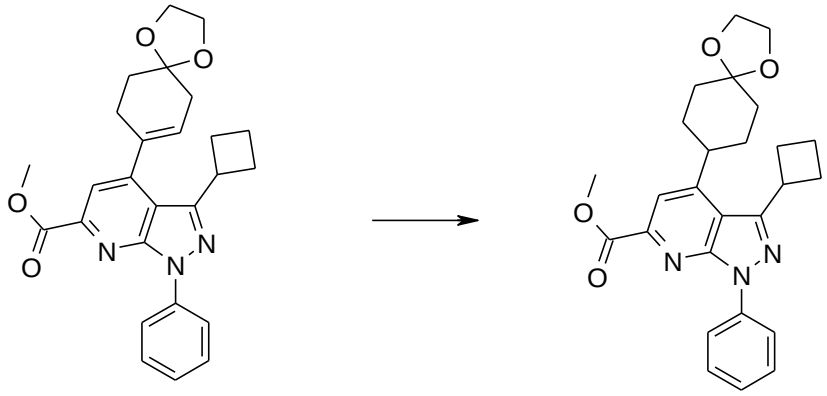
Se disolvió 4-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (2.75 g, 5.4 mmol, 1 equiv.) en HCl 4 M en dioxano (40 ml, 162.2 mmol, 30 equiv.) y la solución se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se vertió en éter dietílico (500 ml). El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título, E413.

Síntesis de E430: 3-ciclobutil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



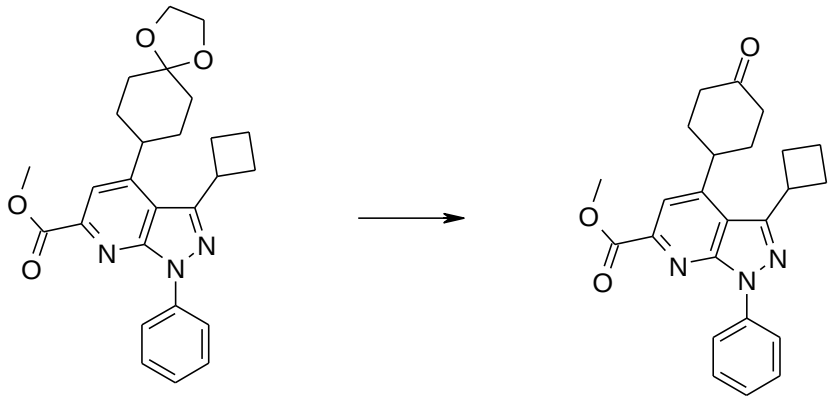
En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión de HP02 (1 g, 2.92 mmol), ácido 1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-7-en-8-borónico, éster pinacol ([680596-79-6], 1.01 g, 3.8 mmol), K_3PO_4 (1.86 g, 8.77 mmol), $Pd(OAc)_2$ ([3375-31-3], 330 mg, 0.14 mmol) y SPhos ([657408-07-6], 150 mg, 0.365 mmol) en tolueno (22 ml) y agua (6 ml) se desgasificó con N_2 a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron más $Pd(OAc)_2$ ([3375-31-3], 330 mg, 0.14 mmol) y SPhos ([657408-07-6], 150 mg, 0.365 mmol). La agitación a TA se continuó durante 20 horas. Se añadieron de nuevo Pd(OAc)2 ([3375-31-3], 165 mg, 0.07 mmol) y SPhos ([657408-07-6], 75 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

Síntesis de E431: 3-ciclobutil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



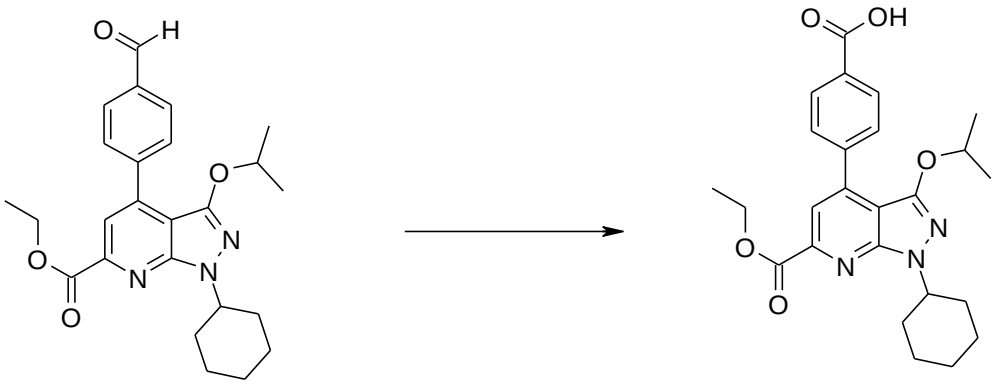
Una suspensión de E430 (823 mg, 1.85 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono ([12135-22-7], 280 mg) en THF/MeOH (25 ml, 2/1) se hidrogenó durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celpure®, que se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título E431.

Síntesis de E432: 3-ciclobutil-1-[(3E,5Z)-hepta-1,3,5-trien-4-il]-4-(4-oxociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



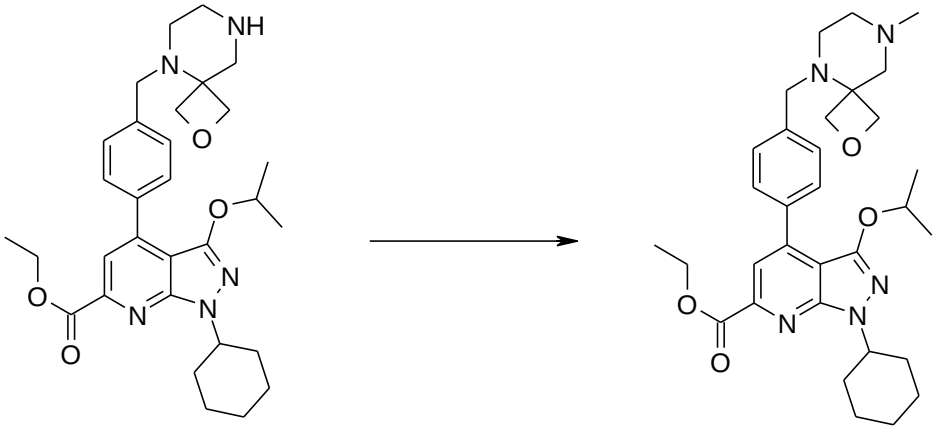
El éster, E431 (732 mg, 1.64 mmol), se disolvió en DCM y se añadió gota a gota TFA (2.2 ml, 3 volúmenes) a TA. La solución se agitó durante 48 horas y después se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título E432.

Síntesis de E438: ácido 4-{1-ciclohexil-6-(etoxicarbonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}benzoico



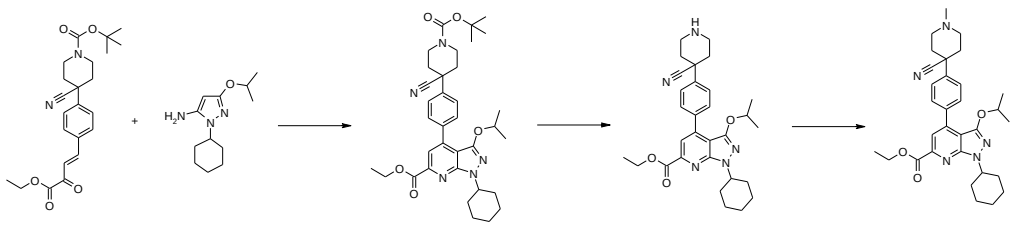
Una mezcla del aldehído E425 (27 mg, 62 µmol), ácido sulfámico ([226-18-8], 17 mg, 168 µmol) y clorito sódico ([7758-19-2], 17 mg, 188 µmol) en THF/agua (3.3 ml, 10/1) se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa.

Síntesis de E444: 1-ciclohexil-4-{4-[(8-metil-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Se añadió yodometano (3 µl, 48 µmol) a TA, a una suspensión agitada de E443 (22 mg, 40 µmol) y carbonato de cesio (33 mg, 100 µmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/DCM/MeOH (100/0/0 a 0/90/10) para dar el compuesto del título.

Síntesis de E445: 4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo



Etapa 1: 4-{4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-il]fenil}-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Una solución de ALP38 (305 mg, 0.74 mmol) y AMP95 (575 mg, 0.77 mmol) en *N*-metilpirrolidina (4 ml) se calentó a 110 ºC durante 24 horas en un recipiente abierto. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

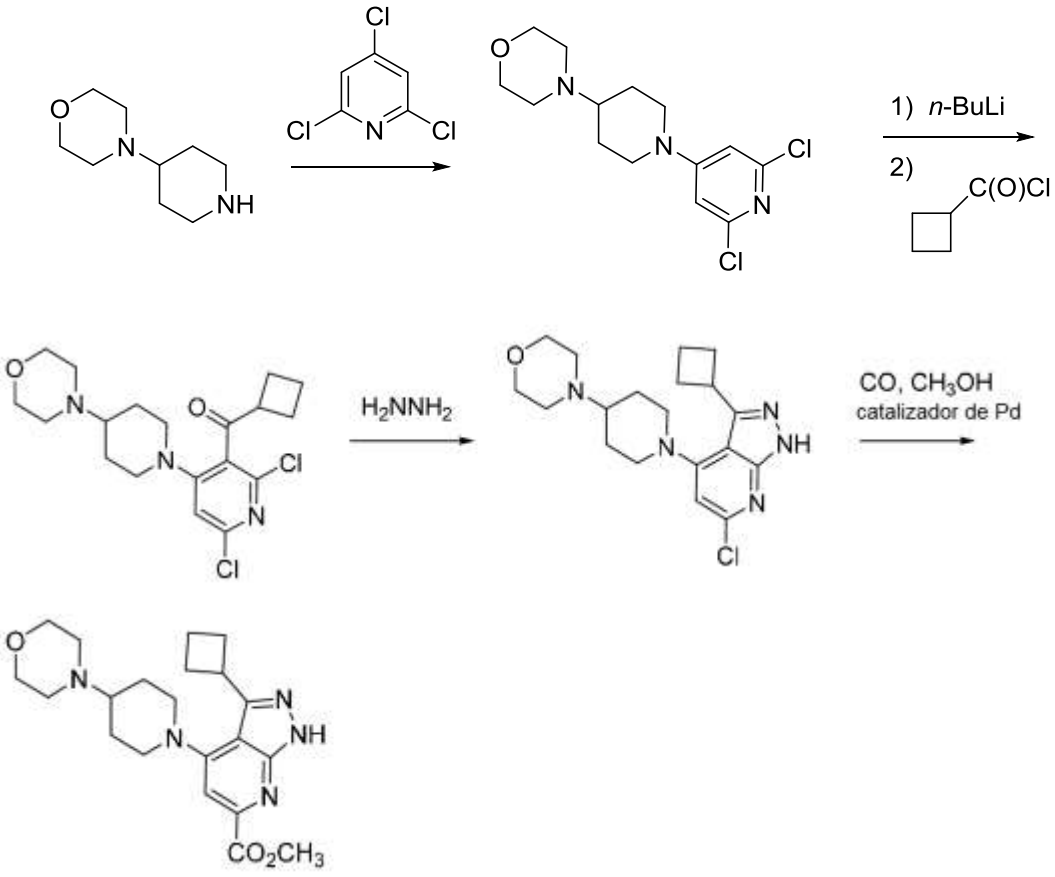
Etapa 2: 4-[4-(4-cianopiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo.

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del compuesto protegido con *terc*-butoxicarbonilo de la Etapa 1 (230 mg, 0.37 mmol) en DCM (10 ml). La solución se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (5 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo, agua y una solución de tampón fosfato (pH 6.2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano para dar el compuesto del título.

Etapa 3: 4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Se añadió yodometano (2 µl, 32 µmol) a TA, a una suspensión agitada del compuesto de la Etapa 2 (15 mg, 29 µmol) y carbonato de cesio (33 mg, 100 µmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/DCM/MeOH (100/0/0 a 0/90/10) para dar el compuesto del título.

Síntesis de E509: 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 4-[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)piperidin-4-il]morfolina

Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (22.91 ml, 132 mmol) a una suspensión de 2,4,6-tricloropiridina (12 g, 65.8 mmol) y 4-(piperidin-4-il)morfolina (13.44 g, 79 mmol) en acetonitrilo (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC y se agitó durante 16 horas. Después de refrigeración a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido en bruto se precipitó en EtOAc para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.59 (s, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 2.96 (ddd, J = 13.3, 11.8, 2.8 Hz, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 4H), 2.45 (tt, J = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.9, 3.9, 1.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 316.2 $(M+H)^+$.

Etapa 2: ciclobutil{2,6-dicloro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-3-il}metanona

Se añadió *n*-butillitio (19.2 ml, 26.9 mmol) en porciones de 5 ml a una solución agitada de 4-[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)piperidin-4-il]morfolina (7.95 g, 25.1 mmol) en THF (160 ml) a –78 ºC. Después de agitar a esta temperatura durante 1.5 horas, se añadió rápidamente cloruro de ciclobutanocarbonilo (1.42 g, 11.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Para obtener una conversión mayor, se realizaron adiciones secuenciales de *n*-butillitio y cloruro de ciclobutanocarbonilo de la misma manera. Adición 1: *n*-butillitio (13.0 ml, 18.2 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.97 g, 8.1 mmol); Adición 2: *n*-butillitio (9.2 ml, 12.9 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.68 g, 5.6 mmol); Adición 3: *n*-butillitio (6.9 ml,

9.7 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.51 g, 4.2 mmol); Adición 4: *n*-butillitio (5.7 ml, 8.0 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.41 g, 3.4 mmol). Una vez finalizada la última adición, el exceso de *n*-butillitio se inactivó con agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de 95/5 de MeOH/NH_3 acuoso al 30 % en DCM) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.76 (s, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 5H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 2.29 (tt, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.52 (dddd, J = 14.8, 12.8, 7.5, 3.8 Hz, 2H); MS (APCI+) *m/z* 398.2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 6-cloro-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

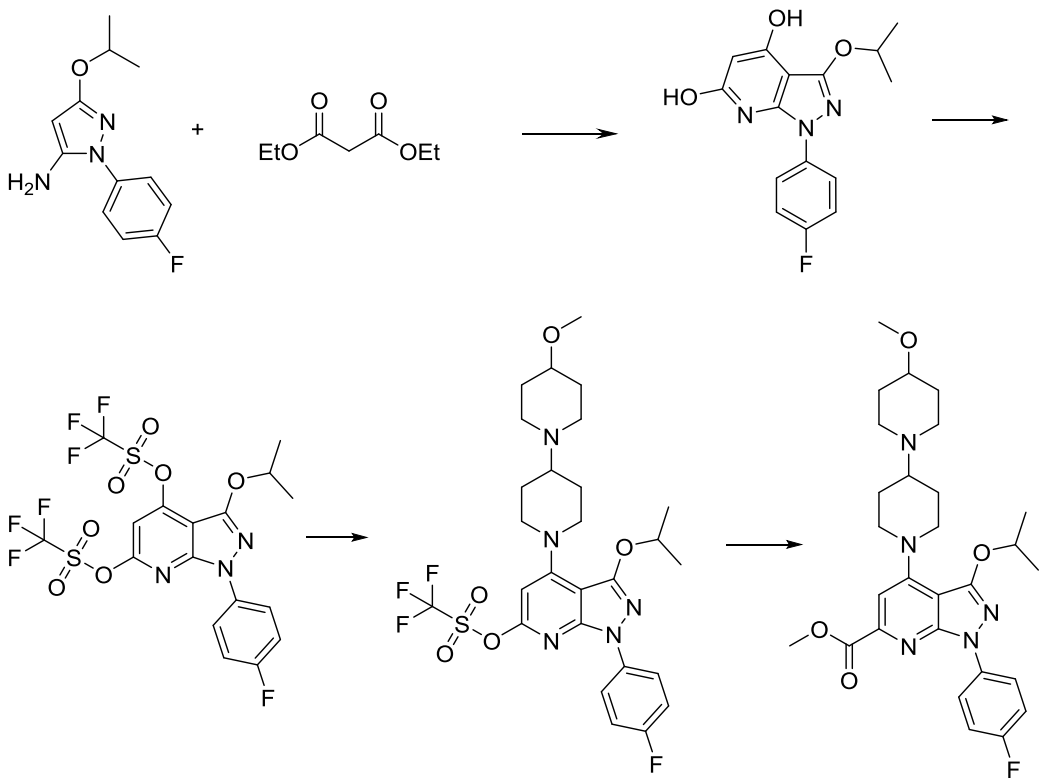
Se añadió hidrazina (35 % en agua, 3.10 ml, 33.9 mmol) a ciclobutil{2,6-dicloro-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]piridin-3-il}metanona (4.5 g, 11.30 mmol) en EtOH (32 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de la refrigeración a –5 ºC, el precipitado se aisló por filtración. La torta de filtro se aclaró con EtOH frío para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.21 (s a, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.94 – 3.76 (m, 5H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 2.58 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 3H),

2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.85 – 1.70 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 376.2 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 3-ciclobutil-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Un reactor Parr de 600 ml se cargó con 6-cloro-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (3.4 g, 9.05 mmol), seguido de THF (170 ml) y MeOH (170 ml). Se añadieron complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0.739 g, 0.905 mmol) y trietilamina (2.52 ml, 18.09 mmol) para dar una suspensión. El recipiente de reacción se purgó con argón, seguido de CO, se presurizó a 100 psig con CO y se calentó a 80 ºC. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (800 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (800 ml). La mezcla orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.98 (s a, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 4H), 3.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.55 (dc, J = 11.3, 9.0 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.88 – 1.74 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 400.3 $(M+H)^+$.

Síntesis de E511: 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo



Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diol

En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión de AMP96 (215 mg, 0.91 mmol) y malonato de dietilo ([105-53-3], 418 µl, 2.75 mmol) en Dowtherm® A se calentó a 200 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 70-80 ºC y se vertió en una solución en agitación de *n*-heptano (200 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-heptano y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: bis(trifluorometanosulfonato) de 1-(4-fluorofenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4,6-diilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico ([358-23-6], 302 µl, 1.8 mmol) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-

[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diol (270 mg, 0.9 mmol, Etapa 1) y piridina (220 µl, 2.25 mmol) en acetonitrilo (5 ml), manteniendo la temperatura a aproximadamente 20-25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (*n*-heptano/acetato de etilo, 1/0 a 0/1) para producir el compuesto del título.

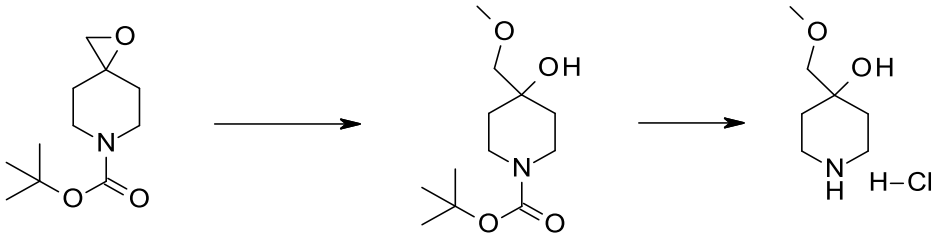
Etapa 3: trifluorometanosulfonato de 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo

Una mezcla de bis(trifluorometanosulfonato) de 1-(4-fluorofenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4,6-diilo (29 mg, 50 µmol, Etapa 2), clorhidrato de 4-metoxi-1-piperidin-4-ilpiperidina ([930603-98-8], 14 mg, 50 µmol) y DIPEA (35 µl, 200 µmol) en DMSO anhidro (1 ml) se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con *n*-heptano/acetato de etilo (1/0 a 0/1) y acetato de etilo/(DCM/MeOH, 9/1) (1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

Un recipiente a presión se cargó con trifluorometanosulfonato de 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilo (145 mg, 240 µmol, Etapa 3), Pd(dppf)Cl_2•DCM ([95464-05-4], 4 mg, 4.8 µmol) y trietilamina (66 µl, 500 µmol) en MeOH (5 ml). El sistema se cargó con CO (6 bares) y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. El recipiente se enfrió a TA y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/(DCM/MeOH, 9/1) (1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título.

Síntesis de AMI01: clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidin-4-ol



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-metoximetil-piperidin-1-carboxílico

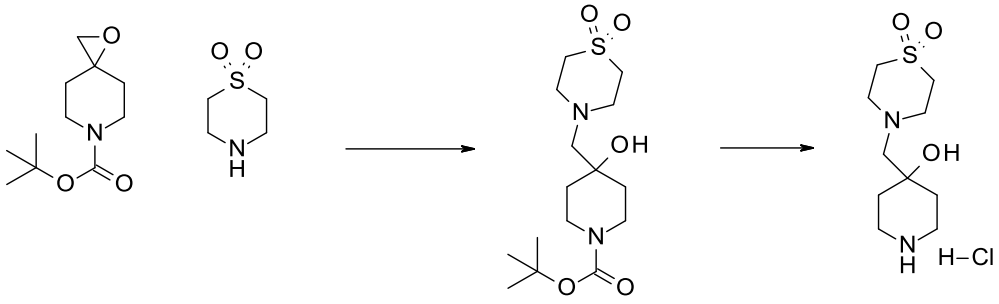
Una suspensión de 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 147804-30-6, 200 mg, 0.94 mmol) y metóxido sódico (61 mg, 1.13 mmol) en metanol (2 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se acidificó con ácido acético a pH 5-6, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se

separó usando un separador de fases y se concentró al vacío. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Clorhidrato de 4-metoximetil-piperidin-4-ol

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-4-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (206 mg, 0.84 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (1.05 ml, 4.2 mmol) y la solución se agitó a TA durante 20 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de AMI02: Clorhidrato de 4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]piperidin-4-ol



Etapa 1: 4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

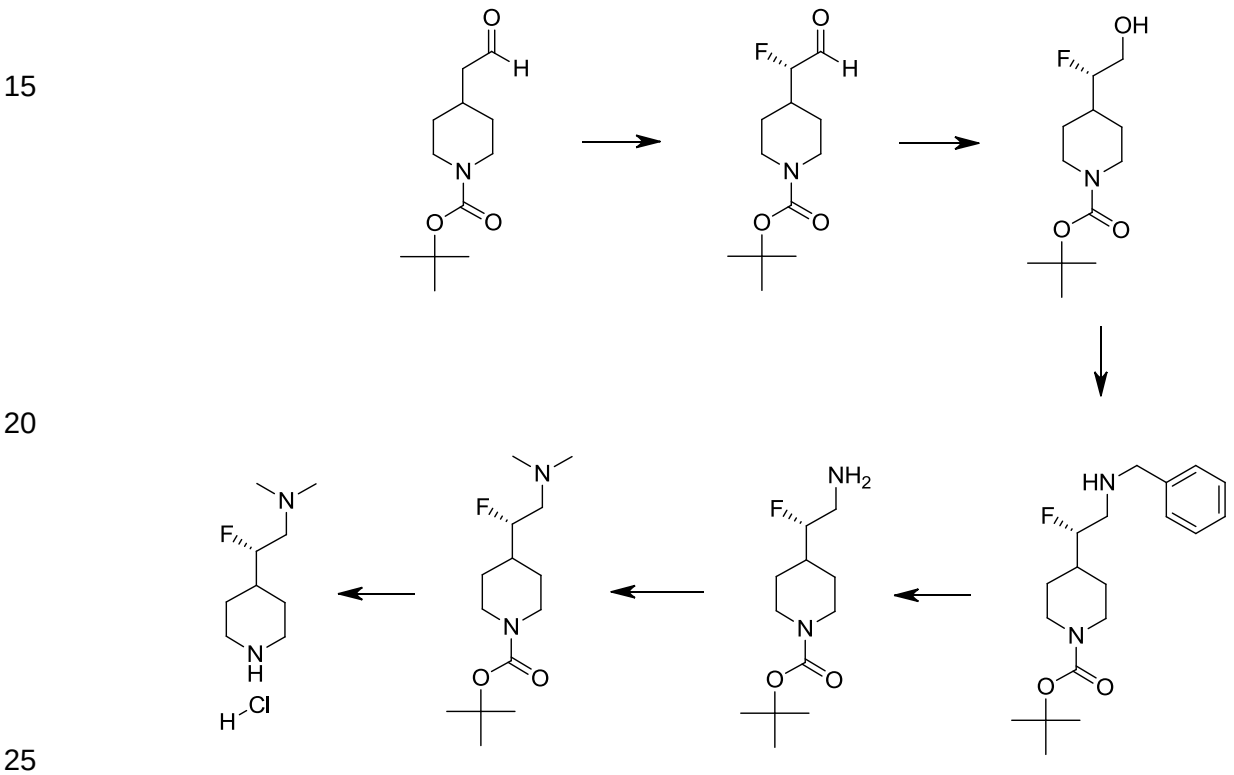
Una solución de 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *terc*-butilo (CAS: 147804-30-6, 150 mg, 0.7 mmol) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (CAS: 39093-93-1, 380 mg, 2.8 mmol) en etanol (2 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 75 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó usando un

separador de fases y se concentró al vacío. El compuesto del título se obtuvo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH.

Etapa 2: Clorhidrato de 4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]piperidin-4-ol

Se disolvió 4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0.62 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (0.89 ml, 3.6 mmol) y la solución se agitó a TA durante 20 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El compuesto del título se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de AMI03: Clorhidrato de (2S)-2-fluoro-N,N-dimetil-2-(4-piperidil)etanamina



Etapa 1: *4-(1-Fluoro-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo*

A una suspensión de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida ((CAS 133745-75-2, 347 g, 1100 mmol) y ácido (5*R*)-(+)-2,2,3-trimetil-5-bencil-4-imidazolidinon dicloroacético (CAS 857303-87-8, 76 g, 220 mmol) en THF y alcohol isopropílico a -20 ºC se añadió una solución de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 g, 1100 mmol, CAS: 142374-19-4) en THF. La mezcla se agitó a 10 ºC durante 16 h, se diluyó con hexano a -78 ºC y se filtró a través de sílice, se lavó con hexano, después con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó, se filtró y se concentró para dar 4-(1-fluoro-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

Etapa 2: 4-(1-fluoro-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una solución de 4-(1-fluoro-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (10 g, 40.8 mmol) en diclorometano (280 ml) y etanol (220 ml) se agitó a 10 ºC. Después, se añadió borohidruro sódico (CAS 16940-66-2, 4.0 g, 105.7 mmol, 2.6 equiv.). La mezcla se agitó a 10 ºC durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 4-(1-fluoro-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

Etapa 3: 4-(2-(bencilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (CAS 358-23-6, 5.70 g, 20.22 mmol, 1.0 equiv.) a una solución de 4-(1-fluoro-2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (5 g, 20.22 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (CAS 108-48-5,2.166 g, 20.22 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 0.5 h. Un matraz de fondo redondo separado se cargó con bencilamina (2.166 g, 20.22 mmol, 1.0 equiv.) en diclorometano a 0 ºC. Después, la solución del triflato se añadió lentamente a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fracción orgánica se concentró. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetona/diclorometano para dar 4-(2-(bencilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

Etapa 4: 4-(2-amino-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de *(S)-terc-butilo*

A una solución de 4-(2-(bencilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (4.5 g, 13.38 mmol) en metanol se añadió Pd/C, después la solución se agitó a 35 ºC en una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4-(2-amino-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

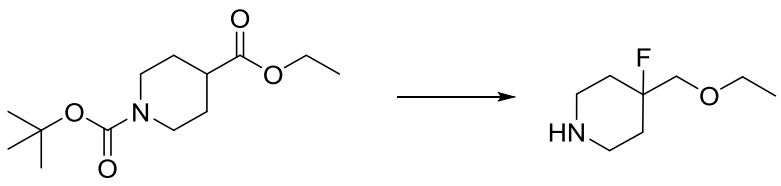
Etapa 5: 4-(2-(dimetilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

A una mezcla de 4-(2-amino-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (3.0 g, 12.18 mmol) en metanol se añadió paraformaldehído (CAS 30525-89-4, 1.828 g, 60.9 mmol, 5.0 equiv.) seguido de tres gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (CAS 25895-60-7, 1.148 g, 18.27 mmol, 1.5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar 4-(2-(dimetilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

Etapa 6: clorhidrato de (S)-2-fluoro-N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)etanamina

A una solución de 4-(2-(dimetilamino)-1-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (2 g, 7.29 mmol) en MeOH se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en metanol (10 ml, 40 mmol, 5.5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Después, la solución se concentró para dar clorhidrato de (*S*)-2-fluoro-*N*,*N*-dimetil-2-(piperidin-4-il)etanamina.

Síntesis de AMI04: 4-(etoximetil)-4-fluoro-piperidina



Etapa 1: 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinó piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-4-etil *terc*-butilo (1 g, 3.89 mmol) y THF (10 ml). La solución se enfrió a -78 ºC y se añadió lentamente hexametildisilazida sódica (6 ml de una solución 1 M en THF, 6.00 mmol) mediante una jeringa. Después de 60 min, se añadió *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (2 g, 6.34 mmol) en THF (3 ml). Después de 2 h, se añadió diclorometano/agua (1:1, 40 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío.

Etapa 2: 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo (1.5g, 5.45 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0ºC y después se añadió gota a gota $LiAlH_4$ 1 M en THF (3.81 ml, 3.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota agua (0.9 ml) a la mezcla de reacción seguido de NaOH 2 N (0.3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos más y después el sólido se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en acetonitrilo al vacío varias veces para retirar el agua, para proporcionar 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

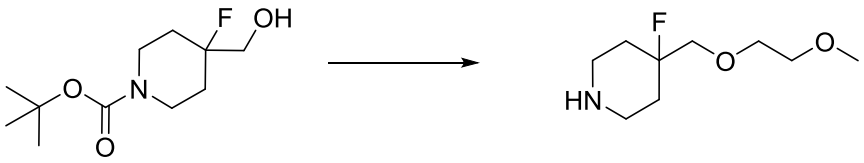
Etapa 3: 4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se trató en primer lugar 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 129 mmol) con hidruro sódico (6.17 g, 154 mmol) DMF (500 ml) y después se añadió yodoetano (24.07 g, 154 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se lavó con H_2O y se extrajo con EtOAc y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera. La fracción orgánica se secó Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (26.9 g, 103 mmol, pureza del 80 %).

Etapa 4: *4-(etoximetil)-4-fluoro-piperidina*

Una mezcla de 4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (26.9 g, 103 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se hizo ácida mediante la adición de una solución de HCl en acetato de etilo a 0 ºC. Después, la mezcla se dejó calentar a 15 ºC y se agitó a 15 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 4-(etoximetil)-4-fluoropiperidina en forma de una sal clorhidrato (15.27 g, 95 mmol, rendimiento del 92 %).

Síntesis de AMI05: 4-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)piperidina



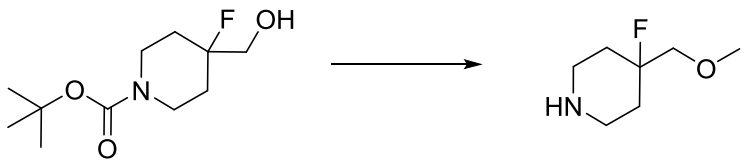
Etapa 1: 4-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 129 mmol, preparada como se describe en la síntesis de AMI04) en DMF (400 ml) se añadió hidruro sódico (6.43 g, 161 mmol) a 0 ºC. Después de 15 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (35.7 g, 257 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h. La mezcla se inactivó con 200 ml de NH_4Cl acuoso a 5 ºC. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a éter de petróleo/EtOAc = 2:1), se obtuvo 4-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20.5 g, 70.4 mmol, rendimiento del 54 %).

Etapa 2: 4-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)piperidina

Una solución de 4-fluoro-4-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 68.6 mmol) en 200 ml de EtOAc se hizo ácida con HCl en EtOAc a temperatura ambiente. Después de que la TLC sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostrara que la reacción estaba completa, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (15 g, 65.9 mmol, rendimiento del 96 %).

Síntesis de AMI07: 4-fluoro-4-(metoximetil)piperidina



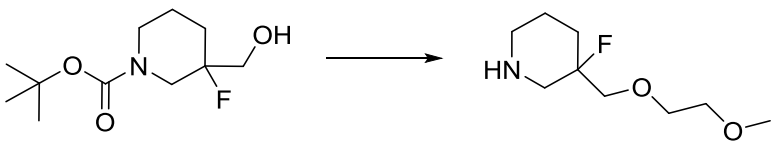
Etapa 1: 4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 129 mmol, preparada como se describe en la síntesis de AMI04) y NaH (3.09 g, 129 mmol) en THF (500 ml) se añadió yodometano (41.9 g, 295 mmol) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 2:1 para dar 4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 101 mmol, rendimiento del 79 %).

Etapa 2: 4-fluoro-4-(metoximetil)piperidina

Una mezcla de 4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 101 mmol) en EtOAc (300 ml) se hizo ácida con HCl en EtOAc a 0 ºC y la mezcla se dejó calentar a 15 ºC y se agitó a 15 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (13 g, 70.8 mmol, rendimiento del 70.0 %).

Síntesis de AMI08: 3-fluoro-3-(2-metoxietoximetil)piperidina



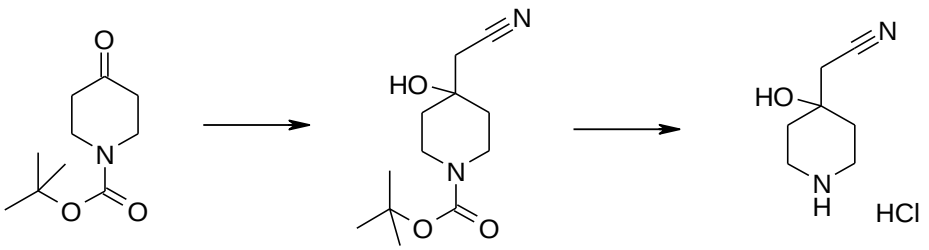
Etapa 1: 3-fluoro-3-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 3-fluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 107 mmol) en THF (300 ml) se añadió NaH (2.57 g, 107 mmol) a 0 ºC. Después de 15 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (29.8 g, 214 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 h y después la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1) para dar 3-fluoro-3-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (22 g, 76 mmol, rendimiento del 70.5 %).

Etapa 2: 3-fluoro-3-(2-metoxietoximetil)piperidina

Una mezcla de 3-fluoro-3-((2-metoxietoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 86 mmol) en EtOAc (200 ml) se hizo ácida con HCl en EtOAc a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar a 15 ºC y se agitó a 15 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (15 g, 65.9 mmol, rendimiento del 77 %).

Síntesis de AMI09: clorhidrato de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetonitrilo



Etapa 1: 4-(cianometil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

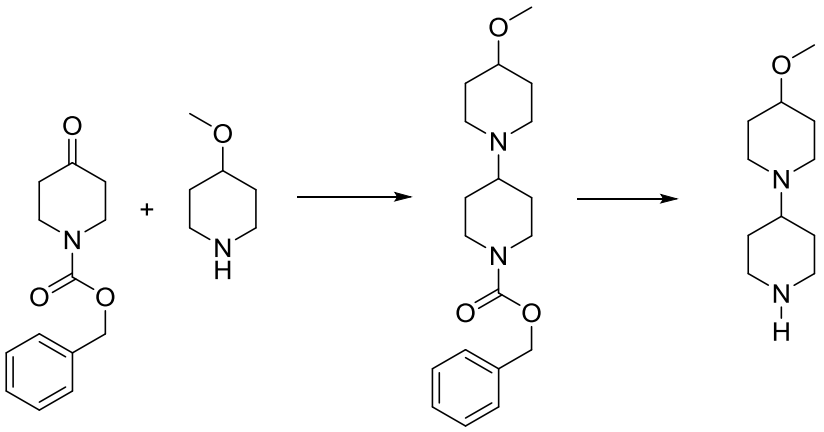
Un matraz de fondo redondo secado a la llama se enfrió a TA en una atmósfera de argón. Se introdujo una solución de LiHMDS 1 M en THF (1.51 ml, 3.02 mmol, 2.0 equiv.) en el matraz y se enfrió a -78 ºC (baño de acetona/hielo seco). Después, se añadió gota a gota MeCN seco (157 µl, 3.02 mmol, 2.0 equiv.) en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 ºC. En este punto, se añadió gota a gota una solución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-piperidona (300 mg, 1.51 mmol, 1.0 equiv.) en THF seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(cianometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: clorhidrato de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetonitrilo

Se disolvió 4-(cianometil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (226 mg, 0.94 mmol, 1 equiv.) en dioxano (2.5 ml). Se

añadió HCl 4 M en dioxano (1.41 ml, 1.88 mmol, 6 equiv.) y la solución se agitó a TA durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó como tal sin purificación adicional.

Síntesis de AMI10: 4-metoxi-1,4'-bipiperidina



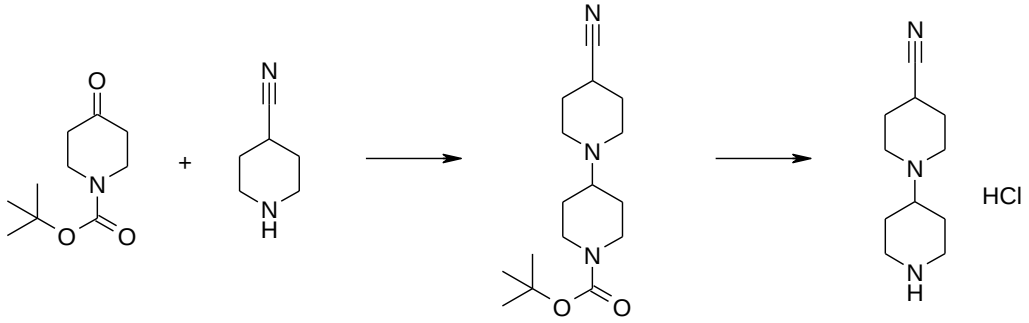
Etapa 1: 4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo ([19099-93-5], 40 gramos, 171 mmol) y 4-metoxipiperidina ([4045-24-3], 24.6 gram) en diclorometano (800 ml) se añadió ácido acético (10.8 ml, 189 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (54.5 gramos, 257 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 120 minutos. Después, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de K_2CO_3. La fase orgánica se separó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una elusión en gradiente con CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2/CH_3OH (100/0 a 97/2.5) para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-metoxi-1,4'-bipiperidina

Se disolvió 4-metoxi-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de bencilo (23 gram, 69 mmol) en CH_3OH (350 ml). La solución se lavó abundantemente con N_2 y se añadió Pd al 10 %/C (7.3 gramos, 6.9 mmol). Después de aplicar un globo con H_2, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado resultante se concentró para dar el compuesto del título.

Síntesis de AMI11: cloruro de 1-piperidin-1-io-4-ilpiperidin-4-carbonitrilo



Etapa 1: 4-(4-ciano-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

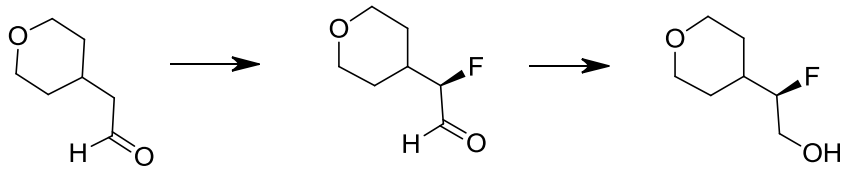
Una suspensión de 4-cianopiperidina ([4395-98-6], 500 mg, 4.5 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo ([79099-07-3], 900 mg, 4.5 mmol) y AcOH (0.27 ml) en DCM (66 ml) se enfrió a 0 ºC. Después, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7], 955 mg, 4.5 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con 60 ml de agua junto con una solución 1 N de ácido cítrico para bajar el pH hasta 3-4. La capa orgánica se separó y se descartó. Después, la capa acuosa se llevó a pH neutro con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después

de la extracción con DCM, la fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título.

Etapa 2: cloruro de 1-piperidin-1-io-4-ilpiperidin-4-carbonitrilo

Se disolvió 4-(4-ciano-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (662 mg, 2.26 mmol) en DCM y se añadió ácido trifluoroacético ([76-05-1], 0.93 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo obtenido se suspendió en HCl 4 N en dioxano. La adición de etanol dio una suspensión, que se filtró para dar el compuesto del título en forma de un precipitado.

Síntesis de ALC02: (2R)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-*etanol*



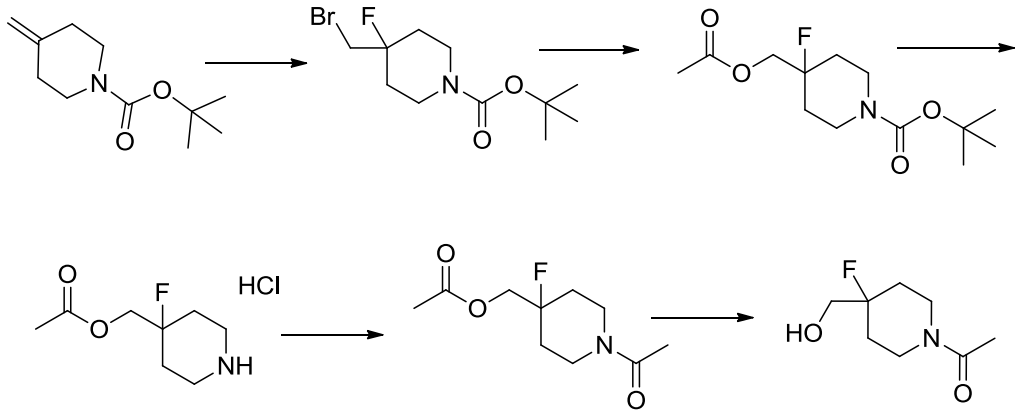
Etapa 1: (2R)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-*acetaldehído*

A una mezcla de (*R*)-5-bencil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-ona, sal de ácido dicloroacético (CAS 857303-87-8, 2.71 g, 7.80 mmol, 0.2 equiv.) y *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (CAS 133745-75-2, 12.30 g, 39 mmol, 1.0 equiv.) en THF (200 ml) y alcohol isopropílico (25 ml) se añadió lentamente a -20 ºC a una solución de 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetaldehído (5 g, 39 mmol, CAS 65626-23-5) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a –20 ºC durante 12 horas, después se diluyó con hexano (800 ml), se enfrió a -78 ºC y se filtró a través de sílice, se lavó con hexano. El filtrado se concentró para dar (*R*)-2-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetaldehído.

Etapa 2: (2R)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-*etanol*

A una solución de (*R*)-2-fluoro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetaldehído (4 g, 27.4 mmol) en diclorometano (48 ml) y etanol (40 ml) se añadió borohidruro sódico (CAS 16940-66-2, 2.59 g, 68.4 mmol, 2.5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 12 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (éter de petróleo, etilato) para dar (2*R*)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-etanol.

Síntesis de ALC03: 1-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona



Etapa 1: 4-(bromometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (159635-49-1, 50 g, 253 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (102 g, 634 mmol) en diclorometano (1 l) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (67.7 g, 380 mmol) a 0 ºC. Después de 15 min, se continuó agitando a 20 ºC durante 3 h. Después, la mezcla se vertió en hielo-agua, se neutralizó con amoniaco acuoso al 28 % y

se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con HCl ~0.1 N y con una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(bromometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60.1 g, 203 mmol, rendimiento del 80 %).

Etapa 2: *4-(acetoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una mezcla de 4-(bromometil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 g, 169 mmol) y yoduro potásico (7.01 g, 42.2 mmol) en dimetil formamida (1.5 l) se añadió acetato potásico (249 g, 2532 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120-140 ºC durante 12 h, después se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo para dar 4-(acetoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (42 g, 153 mmol, rendimiento del 90 %).

Etapa 3: *clorhidrato de acetato de (4-fluoropiperidin-4-il)metilo*

A una mezcla de 4-(acetoximetil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 g, 182 mmol) en acetato de etilo (400 ml) se añadió una solución de HCl (1 l) a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar a 15 ºC y se agitó a 15 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con diclorometano. Después,

el precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de acetato de (4-fluoropiperidin-4-il)metilo (33 g, 156 mmol, rendimiento del 86 %).

Etapa 4: acetato de (1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo

A una solución de clorhidrato de acetato de (4-fluoropiperidin-4-il)metilo (30 g, 142 mmol) y trietilamina (59.3 ml, 425 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió cloruro de acetilo (16.69 g, 213 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante una noche a 20 ºC, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa de diclorometano se concentró para dar acetato de (1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo en bruto (21 g, 97 mmol, rendimiento del 68.2 %).

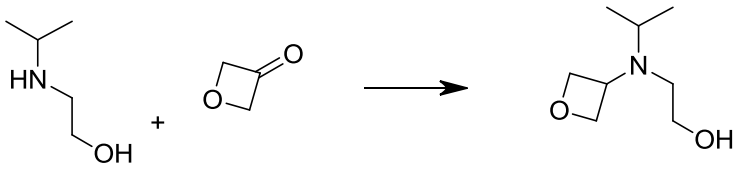
Etapa 5: 1-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona

Se disolvió acetato de (1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metilo (30.8 g, 142 mmol) en 3:1 de THF:agua (400 ml) a 0 ºC y después se añadió en una porción hidróxido de litio (6.80 g, 284 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC. La mezcla se vertió en acetato de etilo y agua, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se titularon con CH_2Cl_2 y ciclohexano para proporcionar 1-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona (19 g, 108 mmol, rendimiento del 76 %).

Como alternativa, la 1-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona está disponible por tratamiento de (4-

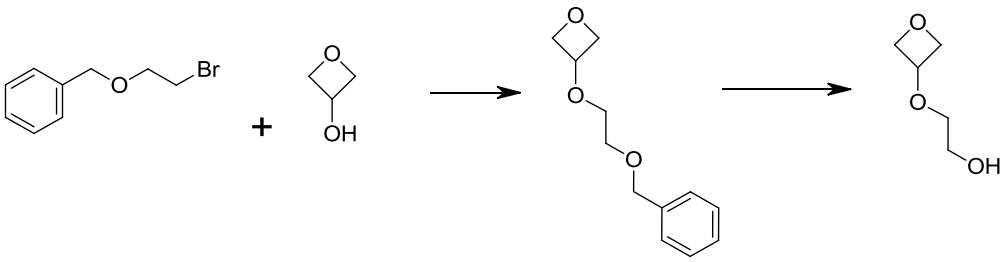
fluoropiperidin-4-il)metanol disponible en el mercado (CAS: 949100-11-2) con anhídrido acético.

Síntesis de ALC04: 2-[isopropil(oxetan-3-il)amino]etanol



El 2-[isopropil(oxetan-3-il)amino]etanol está disponible mediante la reacción de (isopropilamino)etanol (CAS: 109-56-8) con 1 equivalente de 3-oxetanona (CAS: 6704-31-0) en un disolvente tal como isopropanol o THF con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, seguido de destilación.

Síntesis de ALC05: 2-(oxetan-3-iloxi)etanol



Etapa 1: 3-(2-benciloxietoxi)oxetano

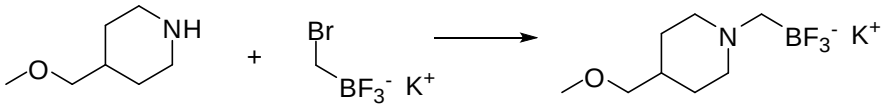
Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 M en THF (31.1 ml, 31.1 mmol, 1.2 equiv.) a TA a una solución de oxetan-3-ol (1.92 g, 25.9 mmol) y ((2-bromoetoxi)metil)benceno (6.13 g, 28.5 mmol, 1.1 equiv.) en dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DMF (20 ml) junto con yoduro sódico, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se agitó a 70 ºC durante 20

horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano y acetato de etilo) para dar 3-(2-(benciloxi)etoxi)oxetano.

Etapa 2: 2-(oxetan-3-iloxi)etanol

A una solución de 3-(2-(benciloxi)etoxi)oxetano (1.40 g, 6.72 mmol) en THF (28 ml) se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0.178 g, 0.645 mmol) en tubo a presión de 50 ml y la mezcla se agitó durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró libre de catalizor y sólidos, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano para dar el compuesto del título.

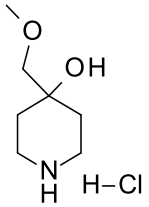
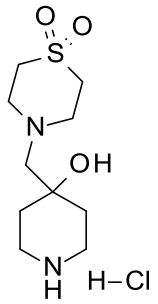
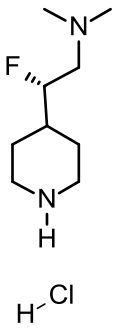
Síntesis del intermedio BF01: trifluorido{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}borato potásico

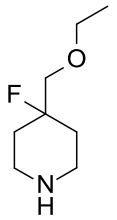
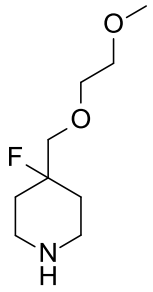
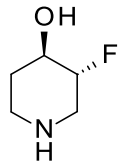
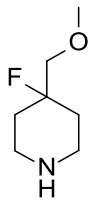


Se agitaron clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidina ([916317-00-5], 1.0 g, 6.03 mmol,), bromometil trifluoroborato potásico (1.21 g, 6.03 mmol), $KHCO_3$ (1.2 g, 12.1 mmol) y KI (100 mg, 0.6 mmol) en una atmósfera de N_2 en THF seco (8 ml) a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetona seca y se filtró. El

filtrado se trató con éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Tabla IX. Lista de aminas

Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
AMI01		clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidin-4-ol	147804-30-6	Ejemplo específico	181	
AMI02		clorhidrato de 4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]piperidin-4-ol	147804-30-6	Ejemplo específico	284	
AMI03		clorhidrato de (2*S*)-2-fluoro-*N*,*N*-dimetil-2-(4-piperidil)etanamina	142374-19-4	Ejemplo específico	210	

AMI04		4-(etoximetil)-4-fluoro-piperidina	142851-03-4	Ejemplo específico	161	
AMI05		4-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)piperidina	614730-97-1	Ejemplo específico	191	
AMI06 955082-95-8 o 955028-84-9 (sal de HCl)		(3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-ol			119	
AMI07		4-fluoro-4-(metoximetil)piperidina	614730-97-1	Ejemplo específico	147	

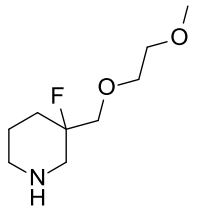
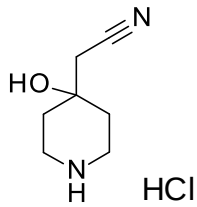
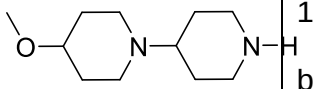
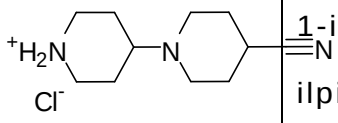
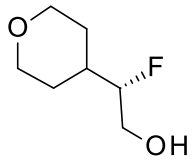
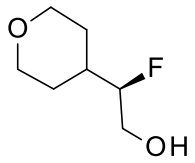
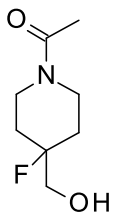
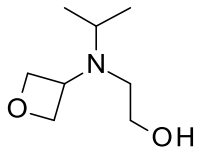
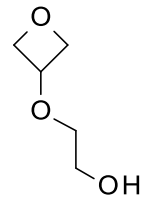
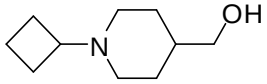
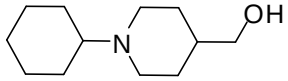
AMI08		3-fluoro-3-(2-metoxietoximetil)piperidina	120978 1-11-2	Ejemplo específico	191	
AMI09		clorhidrato de 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetonitrilo	79099-07-3	Ejemplo específico	140	
AMI10		4-metoxi-1,4'-bipiperidina	19099-93-5 y 4045-24-3	Ejemplo específico	198	
AMI11		cloruro de 1-piperidin-1-io-4-ilpiperidin-4-carbonitrilo	79099-07-3 y 4395-98-6	Ejemplo específico	249	

Tabla X. Lista de alcoholes

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALC01		(2*S*)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-etanol		Análogo a ALC02	148	
ALC02		(2*R*)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-etanol	656 26-23-5	Ejemplo específico	148	
ALC03		1-[4-fluoro-4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona	159 635-49-1	Ejemplo específico	175	
ALC04		2-[isopropil(oxetan-3-il)amino]etanol		Ejemplo específico	159	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALC05		2-(oxetan-3-iloxi)etanol		Ejemplo específico	118	
ALC06		(1-ciclobutil-4-piperidil)metanol	6457-49-4 y 1191-95-3	I18	169	170
ALC07		(1-ciclohexil-4-piperidil)metanol	6457-49-4 y 108-94-1	I18	197	198

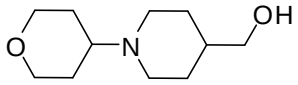
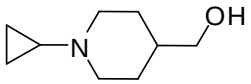
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
ALC08		(1-tetrahidropiran-4-il-4-piperidil)metanol	6457-49-4 y 29943-42-8	I18	199	200
ALC09		(1-ciclopropil-4-piperidil)metanol	6457-49-4 y 27374-25-0	I26	155	156

Tabla XI. Lista de sales de BF_3

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes

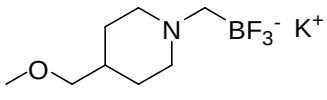
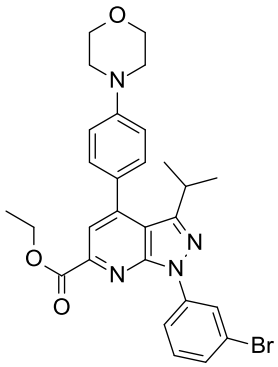
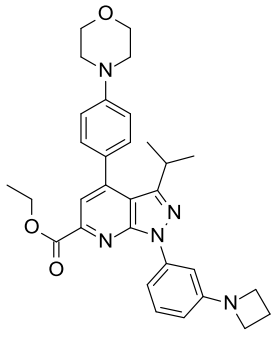
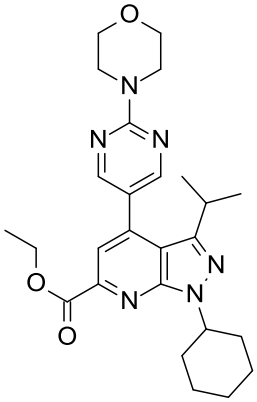
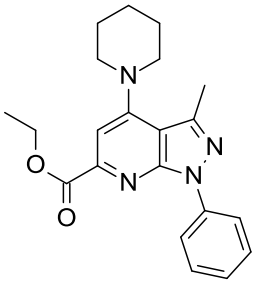
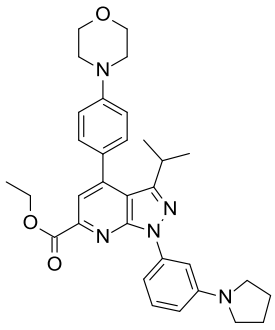
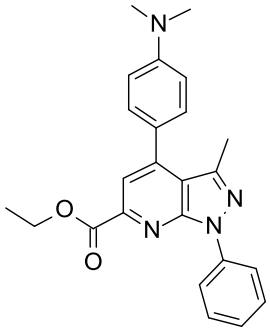
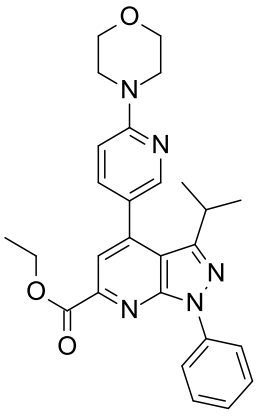
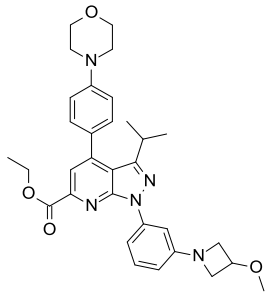
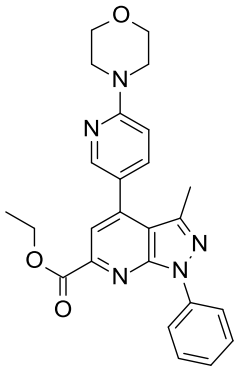
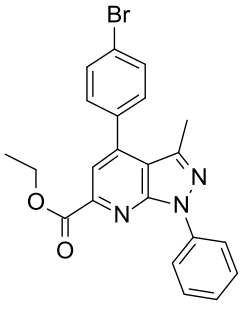
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
BF01		trifluorido{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}borato potásico	916317-00-5 y 888711-44-2	Ejemplo específico	249	ND

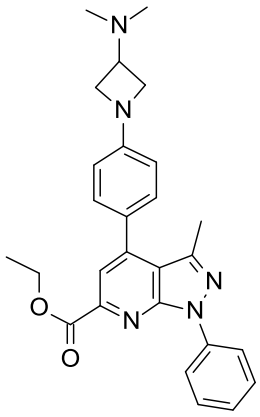
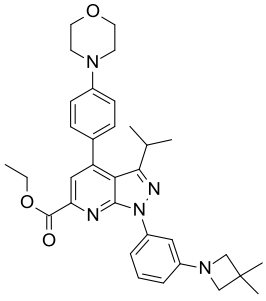
Tabla XII. Lista de ésteres

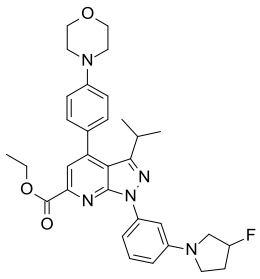
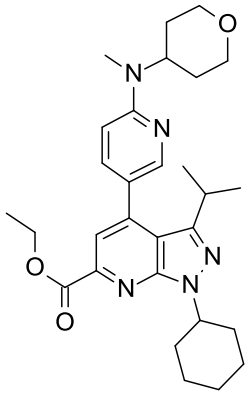
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E001		1-(3-bromofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	A242	I9, Ejemplo específico	548-550	549-551

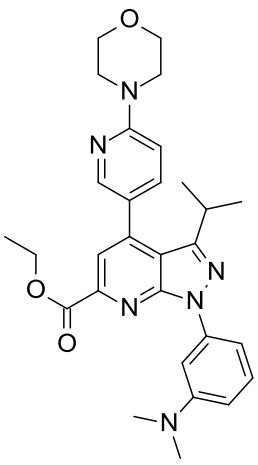
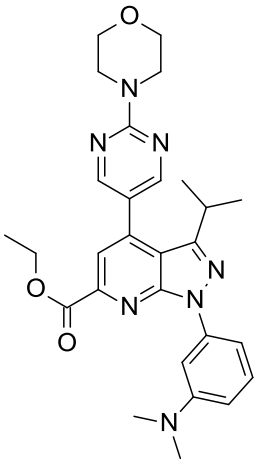
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E002		1-[3-(azetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E001, 935670-07-8	I8, Ejemplo específico	525	526
E003		1-ciclohexil-3-isopropil-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP22,AMP23	I1	478	479
E004		3-metil-1-fenil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP13, 98-77-1	I3	364	365

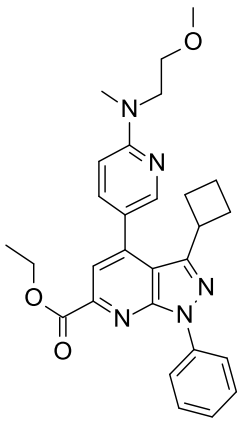
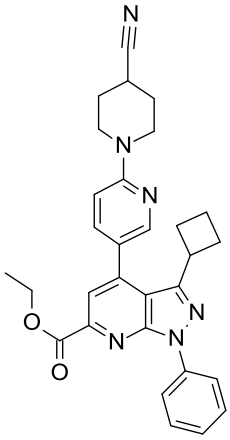
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E005		3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E001	I8	539	540
E006		4-[4-(dimetilamino)fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP25, 1131-18-6	I1	400	401
E007		3-isopropil-4-(6-morfolino-3-piridil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP26, AMP04	I1	471	472

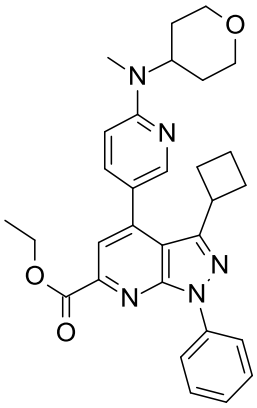
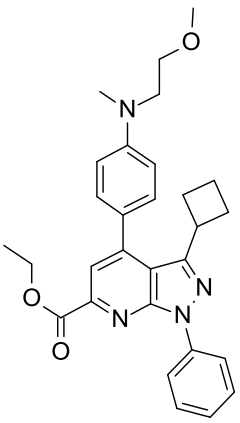
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E008		3-isopropil-1-[3-(3-metoxiazetidin-1-il)fenil]-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E001, 110925-17-2	I8, Ejemplo específico	555	556
E009		3-metil-4-(6-morfolino-3-piridil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP26, 1131-18-6	I1	443	444
E010		4-(4-bromofenil)-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	A246	I9	435-437	436-438

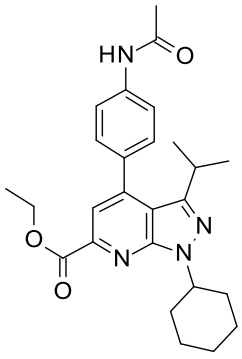
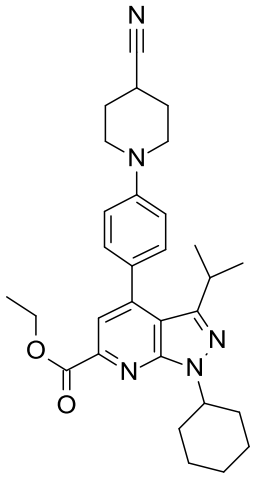
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E011		4-[4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E010, 138022-85-2	I10, Ejemplo específico	455	456
E012		1-[3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E001, 1981692-92-3	I8	553	554

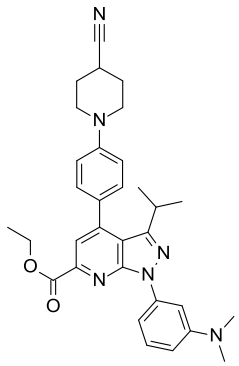
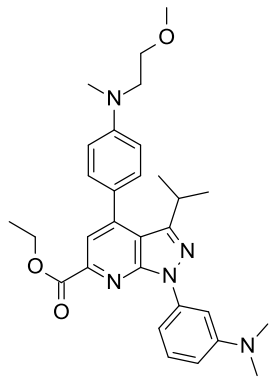
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E013		1-[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E001, 1165774-74-4	I8	553	558
E014		1-ciclohexil-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP23	I1	505	506

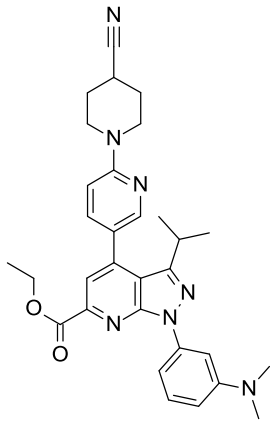
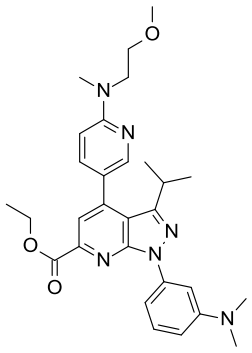
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E015		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP26, AMP06	I1	514	515
E016		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP22, AMP06	I1	515	516

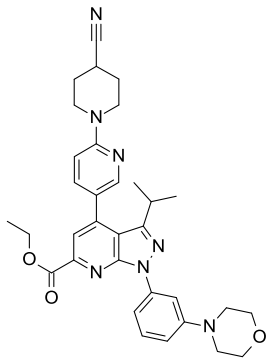
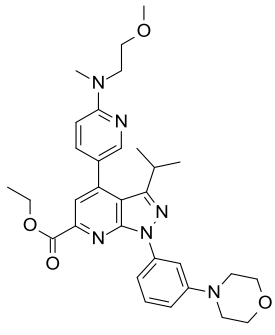
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E017		3-ciclobutil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP08, AMP29	I1	485	486
E018		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP29	I1	506	507

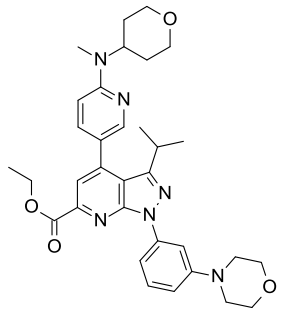
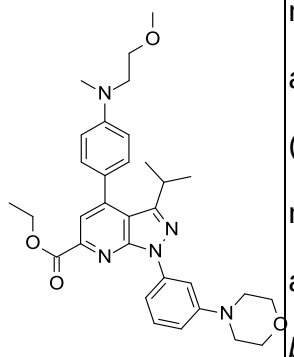
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E019		3-ciclobutil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP29	I1	511	512
E020		3-ciclobutil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP11, AMP29	I1	484	485

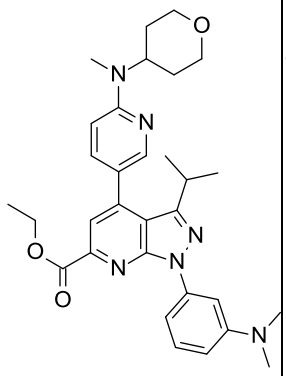
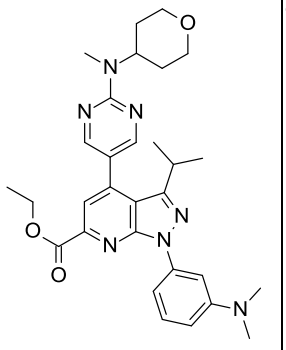
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E021		4-(4-acetamidofenil)-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP24, AMP23	I1	448	449
E022		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP23	I1	499	500

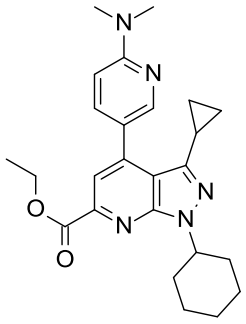
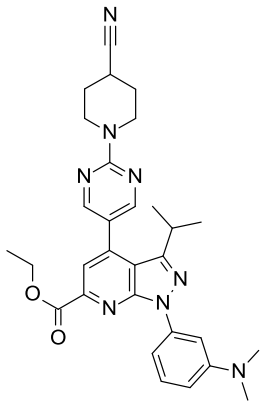
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E023		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP06	I1	536	537
E024		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP11, AMP06	I1	515	516

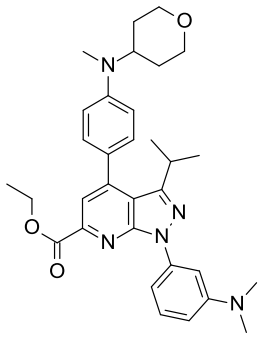
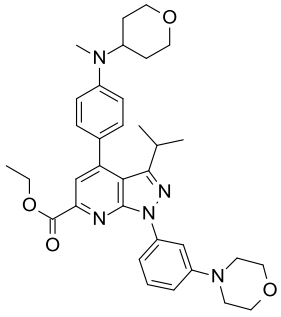
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E025		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP06	I1	537	538
E026		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP08, AMP06	I1	516	517

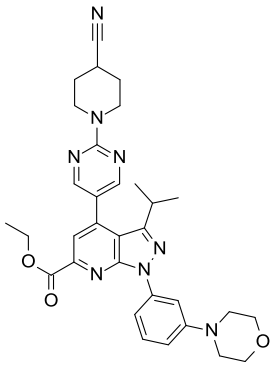
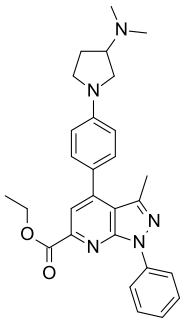
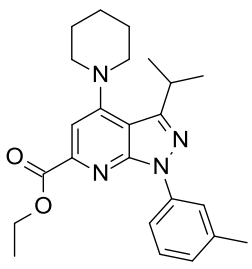
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E027		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP10	I1	579	580
E028		3-isopropil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP08, AMP10	I1	558	559

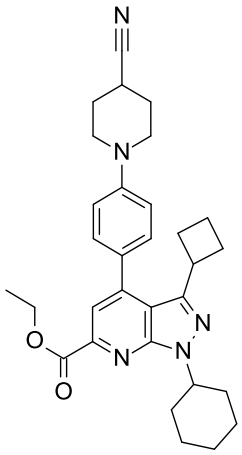
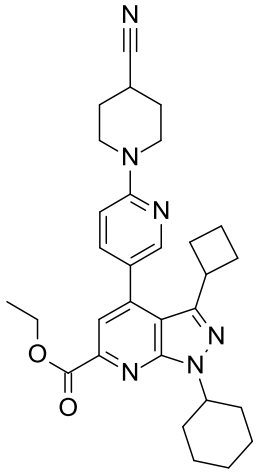
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E029		3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP10	I1	584	585
E030		3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP11,AMP10	I1	557	558

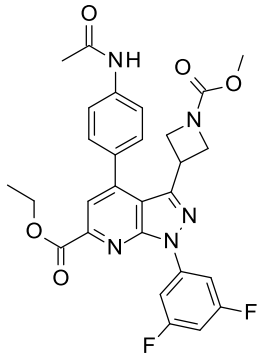
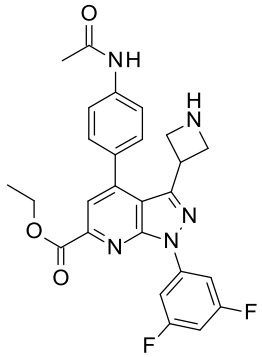
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E031		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP06	I1	542	543
E032		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP13, AMP06	I1	543	544

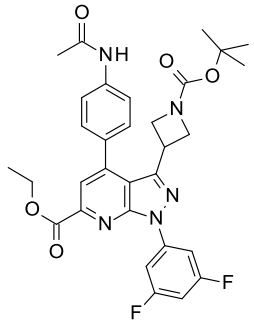
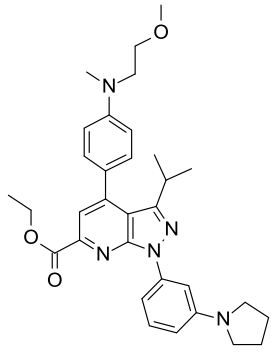
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E033		1-ciclohexil-3-ciclopropil-4-[6-(dimetilamino)-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP20, AMP39	I1	433	434
E034		4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP14, AMP06	I1	538	539

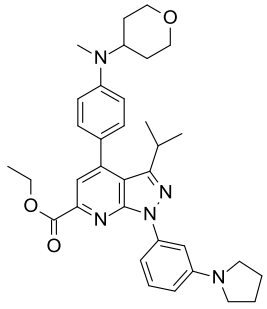
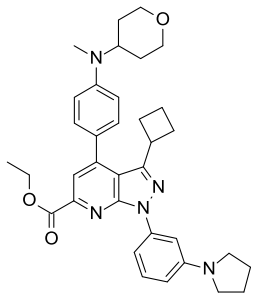
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E035		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP15, AMP06	I1	541	542
E036		3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP15, AMP10	I1	583	584

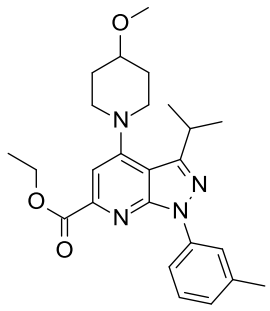
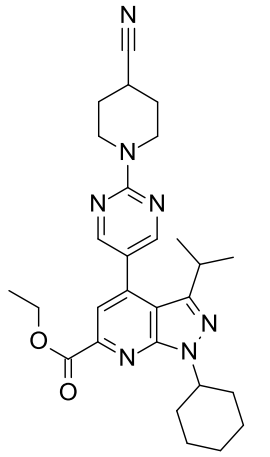
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E037		4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP14, AMP10	I1	580	581
E038		4-[4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E010, 69478-75-7	I10	469	470
E039		3-isopropil-1-(*m*-tolil)-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01, 98-77-1	I3	406	407

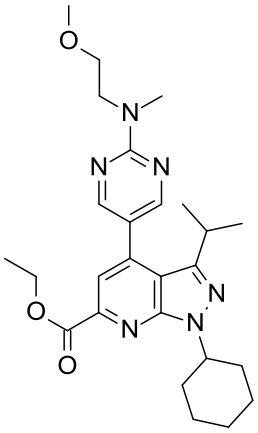
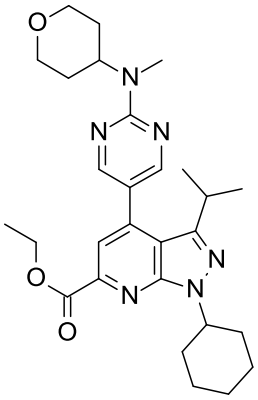
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E040		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP35	I1	511	512
E041		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP35	I1	512	513

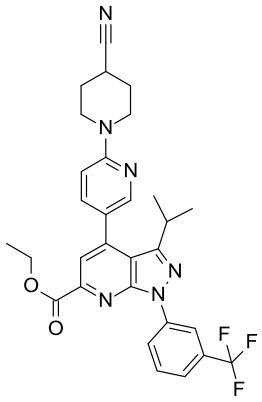
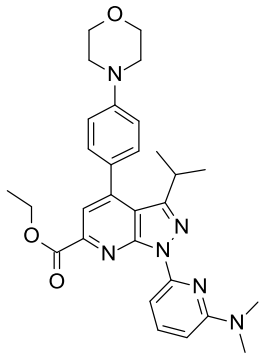
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E042		4-(4-acetamidofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metoxicarbonilazetidin-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E043	I11, Ejemplo específico	549	550
E043		4-(4-acetamidofenil)-3-(azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E044	Ejemplo específico	491	492

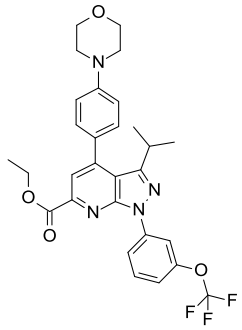
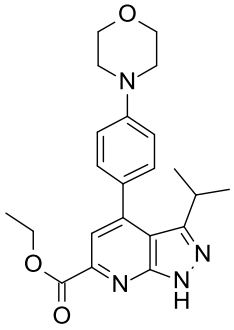
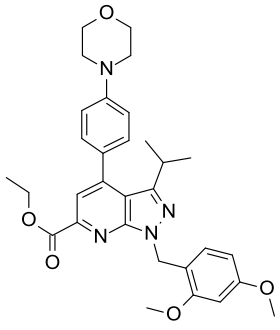
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E044		4-(4-acetamidofenil)-3-(1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP24, AMP40	I1	591	592
E045		3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP11, AMP11	I1	541	542

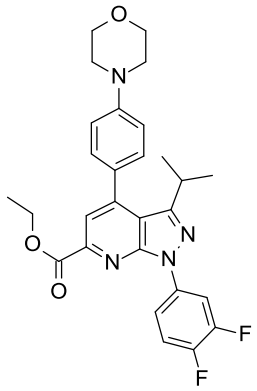
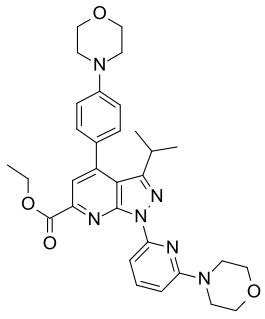
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E046		3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP15, AMP11	I1	567	568
E047		3-ciclobutil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP15, AMP31	I1	580	581

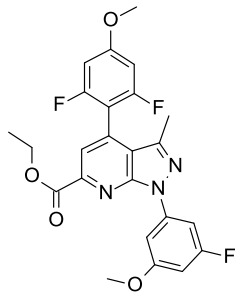
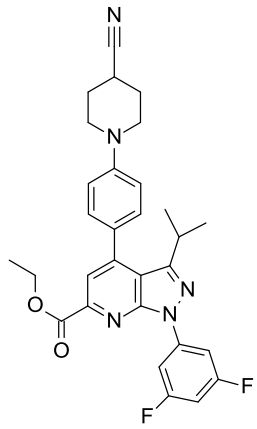
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E048		3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01, 4045-24-3	I3	436	437
E049		4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP14, AMP23	I1	501	502

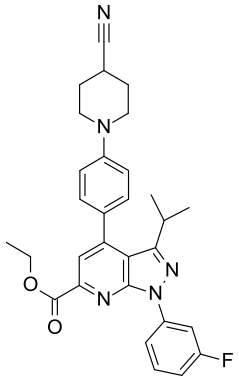
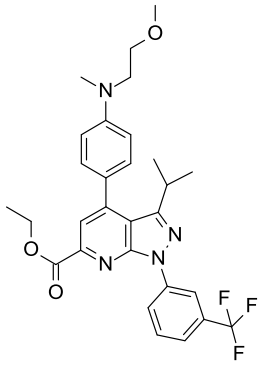
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E050		1-ciclohexil-3-isopropil-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP16, AMP23	I1	480	481
E051		1-ciclohexil-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP13, AMP23	I1	506	507

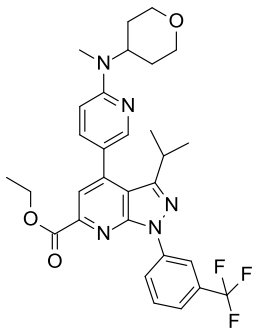
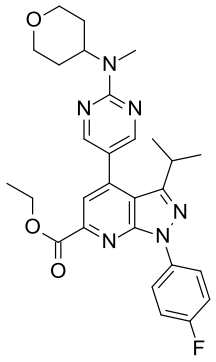
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E052		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP08	I1	562	563
E053		1-[6-(dimetilamino)-2-piridil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP18, AMP18	I1	514	515

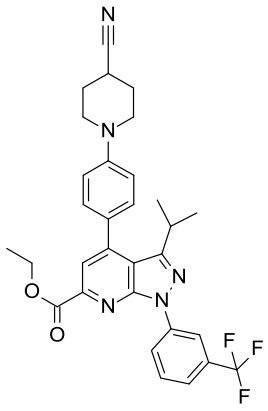
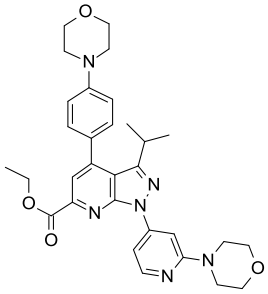
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E054		3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E055, 179113-90-7	I4	554	555
E055		3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E056	I15, Ejemplo específico	394	395
E056		1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP18, AMP28	I1	544	545

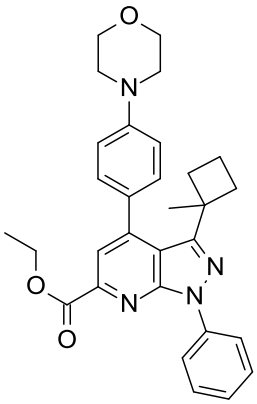
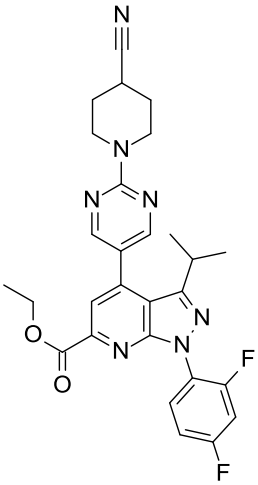
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E057		1-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E055	I4	506	507
E058		3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(6-morfolino-2-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP18, AMP19	I1	556	557

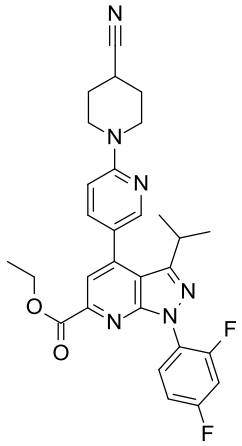
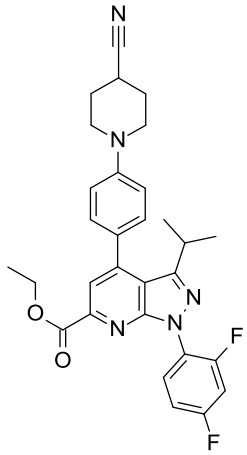
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E059		4-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP17, AMP03	I1	471	472
E060		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(3,5-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP09	I1	529	530

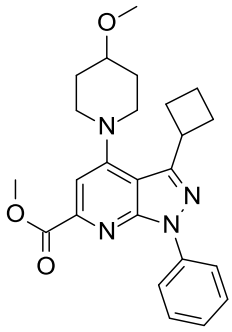
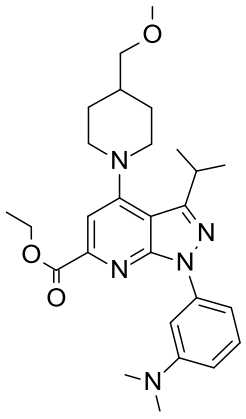
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E061		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(3-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP12	I1	511	512
E062		3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP11, AMP08	I1	540	541

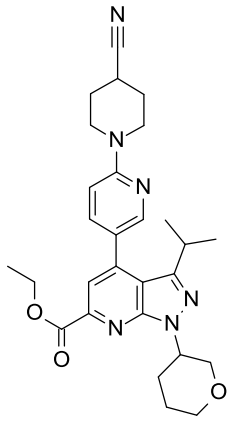
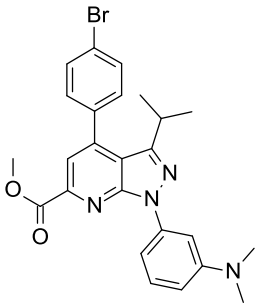
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E063		3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP08	I1	567	568
E064		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP13, AMP13	I1	518	519

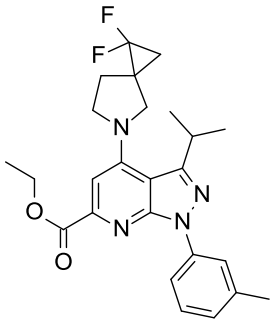
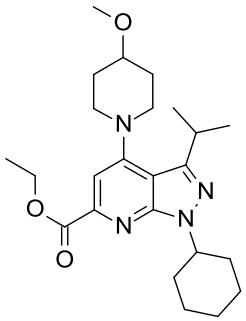
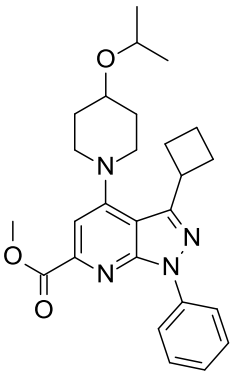
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E065		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-isopropil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP08	I1	561	562
E066		3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP18, AMP21	I1	556	557

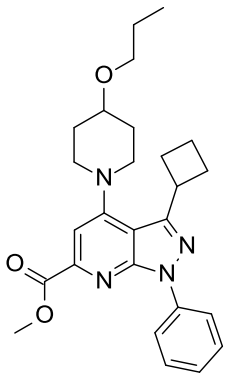
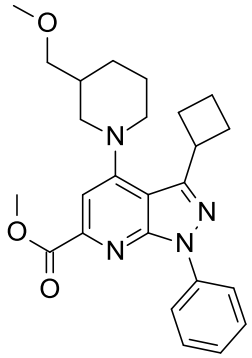
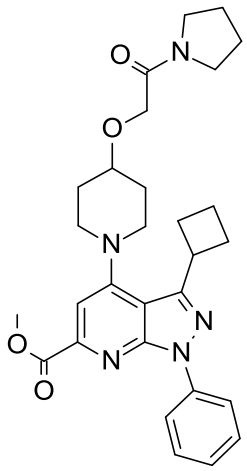
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E067		3-(1-metilciclobutil)-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP18, AMP41	I1	496	497
E068		4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP14, AMP14	I1	531	532

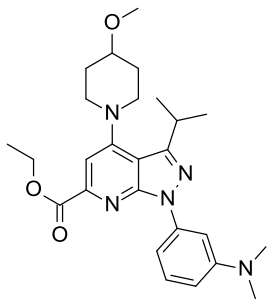
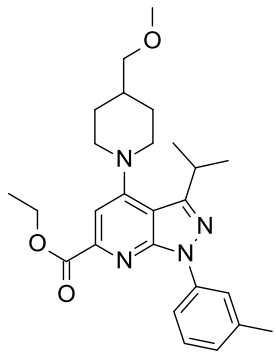
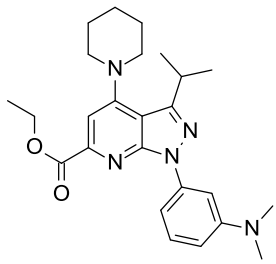
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E069		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP14	I1	530	531
E070		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP14	I1	529	530

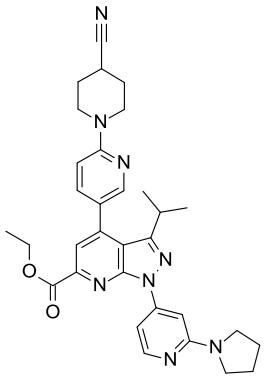
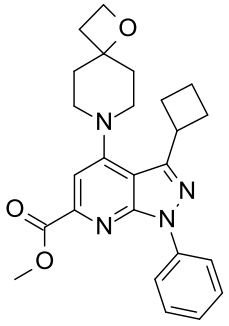
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E071		3-ciclobutil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	420	421
E072		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP03	I3	479	480

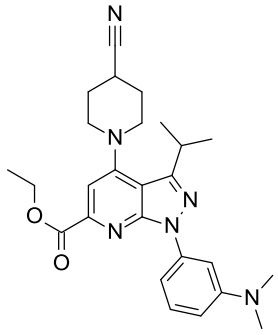
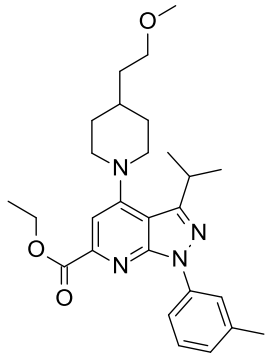
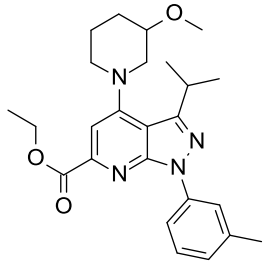
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E073		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP25	I1	502	503
E074		4-(4-bromofenil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	608128-34-3, AMP06	I1	492-494	493-495

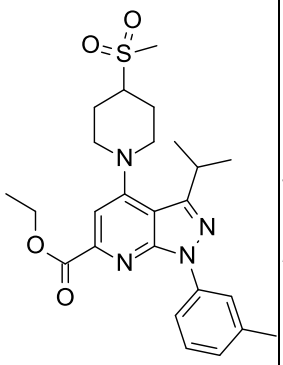
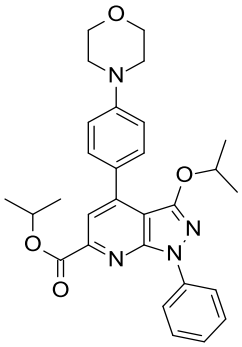
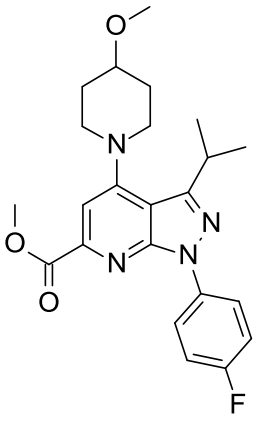
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E075		4-(2,2-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-3-isopropil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	454	455
E076		1-ciclohexil-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP04	I3	428	429
E077		3-ciclobutil-4-(4-isopropoxi-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	448	449

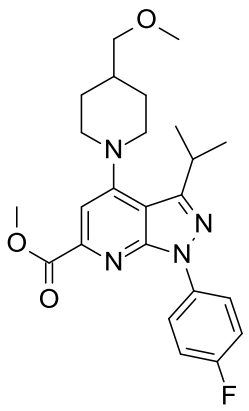
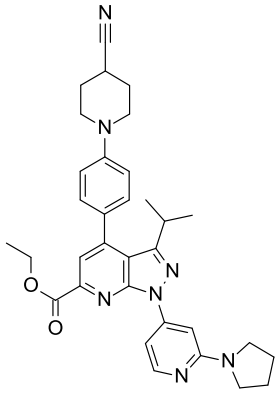
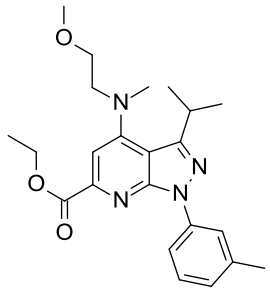
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E078		3-ciclobutil-1-fenil-4-(4-propoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	448	449
E079		3-ciclobutil-4-[3-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	434	435
E080		3-ciclobutil-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	517	518

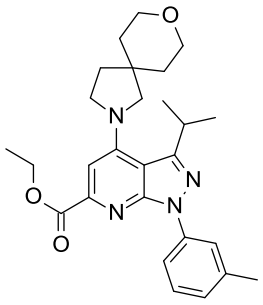
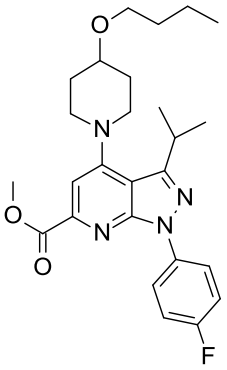
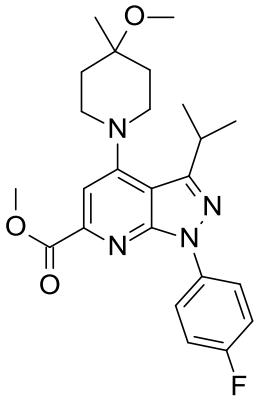
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E081		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP03	I3	465	466
E082		3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	450	451
E083		1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP03	I3	435	436

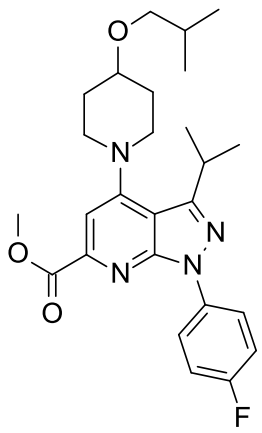
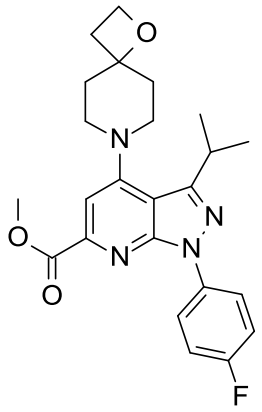
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E084		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP22	I1	564	565
E085		3-ciclobutil-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	432	433

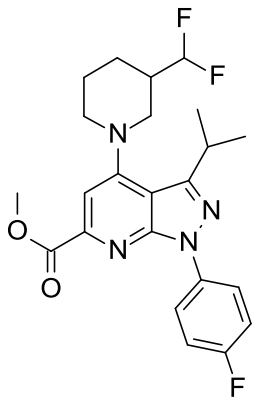
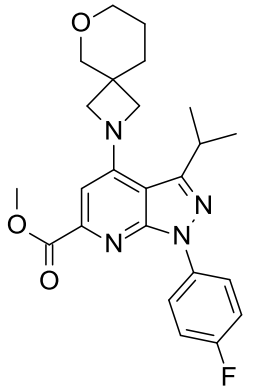
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E086		4-(4-ciano-1-piperidil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP03	I3	460	461
E087		3-isopropil-4-[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	464	465
E088		3-isopropil-4-(3-metoxi-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	436	437

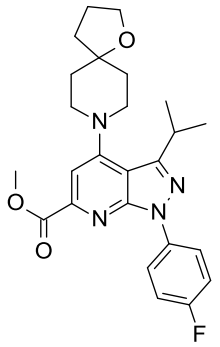
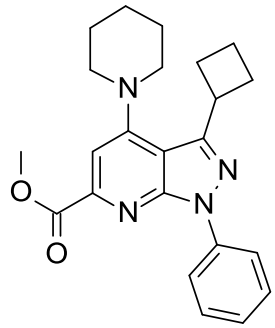
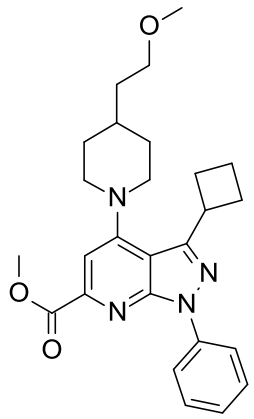
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E089		3-isopropil-4-(4-metilsulfonil-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	484	485
E090		3-isopropoxi-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de isopropilo	A256	I17, Ejemplo específico	500	501
E091		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	426	427

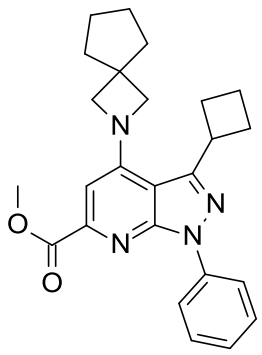
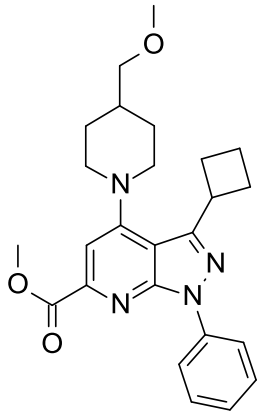
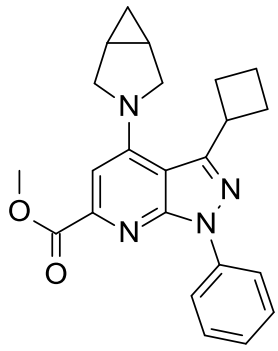
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E092		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3, Ejemplo específico	440	441
E093		4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-isopropil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP12, AMP22	I1	563	564
E094		etil 3-isopropil-4-[2-metoxietil(metil)amino]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I1	410	411

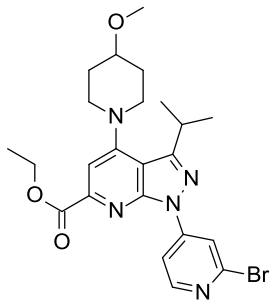
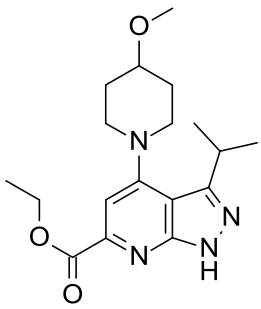
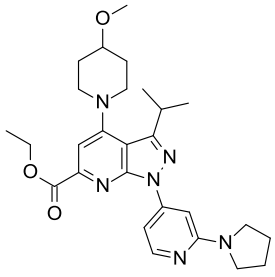
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E095		3-isopropil-1-(*m*-tolil)-4-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP01	I3	462	463
E096		4-(4-butoxi-1-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	468	467
E097		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-4-metil-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	440	441

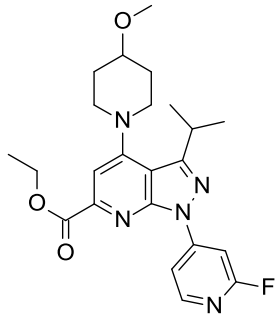
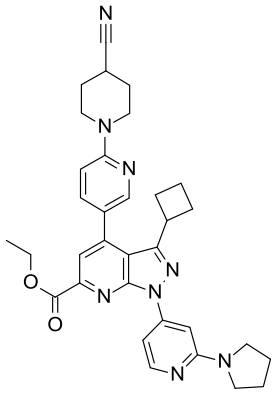
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E098		1-(4-fluorofenil)-4-(4-isobutoxi-1-piperidil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	468	469
E099		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	438	439

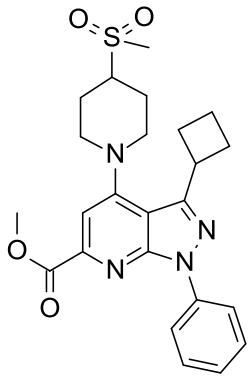
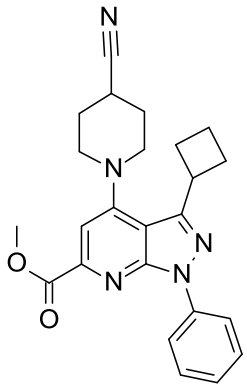
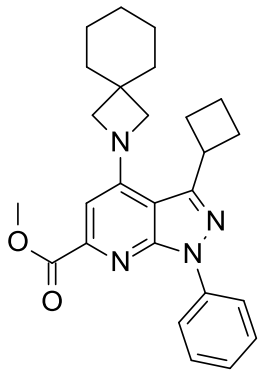
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E100		4-[3-(difluorometil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	446	447
E101		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	438	439

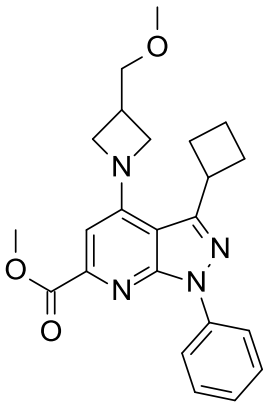
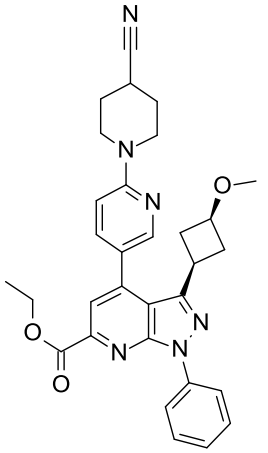
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E102		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	452	453
E103		3-ciclobutil-1-fenil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	390	391
E104		3-ciclobutil-4-[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	448	449

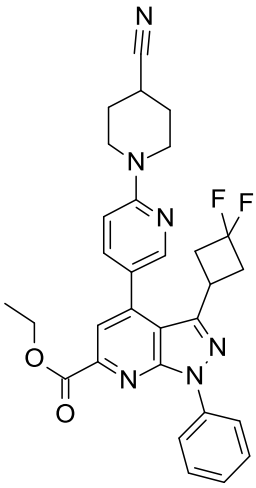
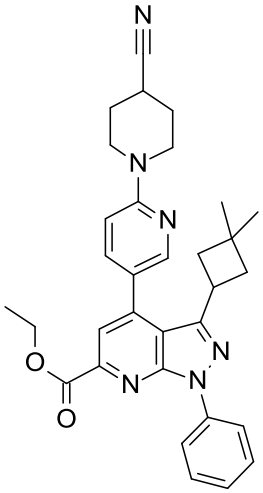
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E105		4-(2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	416	417
E106		3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	434	435
E107		4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	388	389

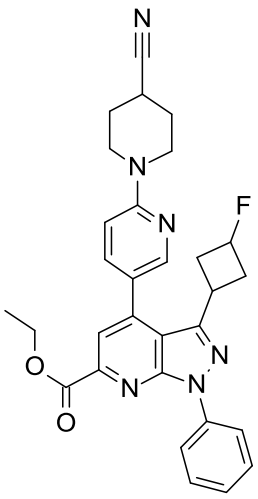
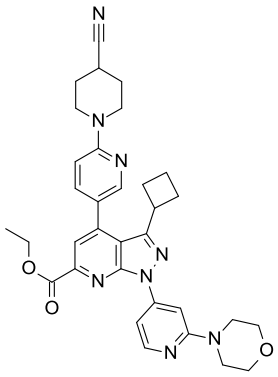
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E108		1-(2-bromo-4-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E109	I4	501-503	502-504
E109		3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP08	I3	346	347
E110		3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E111	I12, Ejemplo específico	492	493

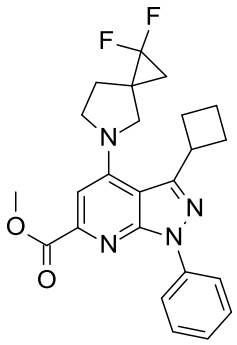
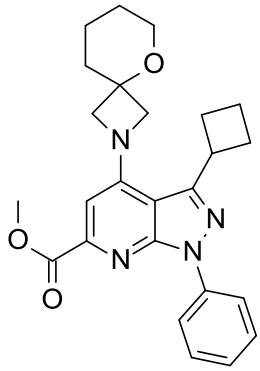
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E111		1-(2-fluoro-4-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E109	I4, Ejemplo específico	441	442
E112		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP34	I1	576	577

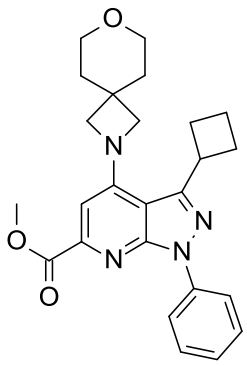
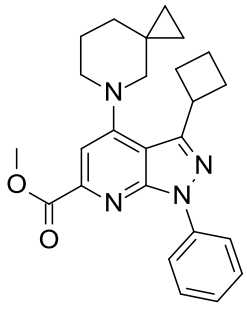
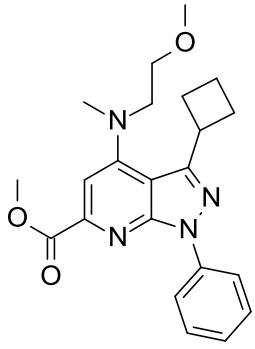
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E113		3-ciclobutil-4-(4-metilsulfonil-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	468	469
E114		4-(4-ciano-1-piperidil)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	415	416
E115		4-(2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	430	431

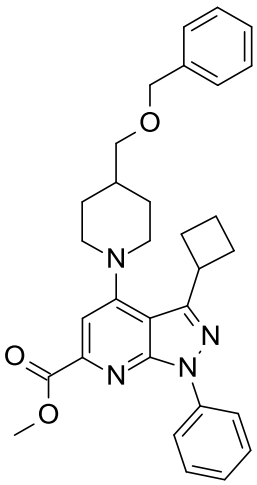
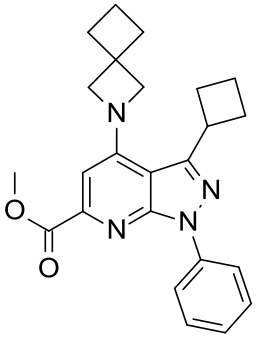
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E116		3-ciclobutil-4-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	406	407
E117		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-metoxiciclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP42	I1	536	537

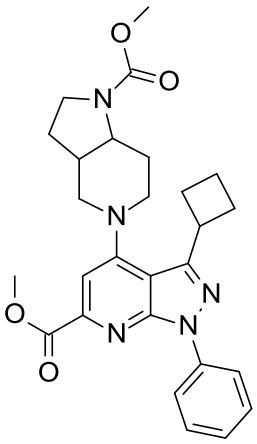
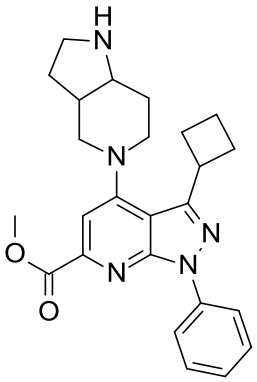
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E118		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP43	I1	542	543
E119		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP44	I1	534	535

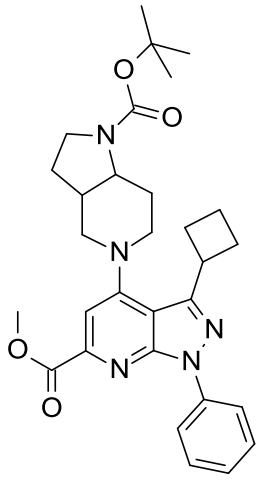
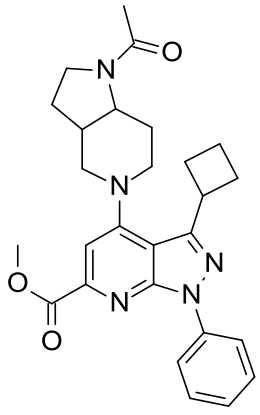
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E120		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-fluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP45	I1	524	525
E121		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP33	I1	592	593

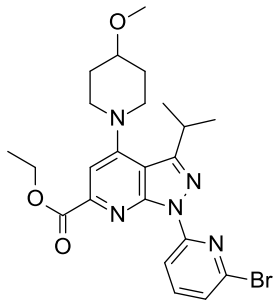
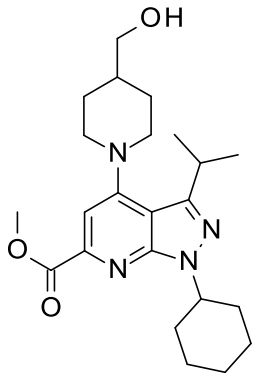
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E122		3-ciclobutil-4-(2,2-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	438	439
E123		3-ciclobutil-4-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	432	433

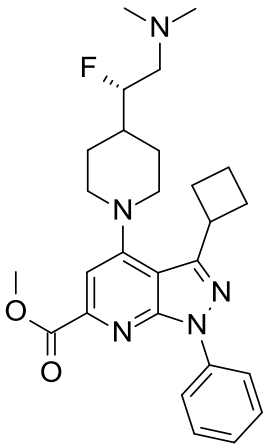
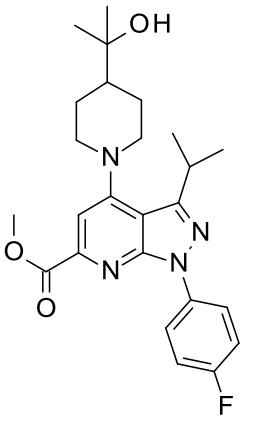
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E124		3-ciclobutil-4-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	432	433
E125		4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	416	417
E126		3-ciclobutil-4-[2-metoxietil(metil)amino]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	394	395

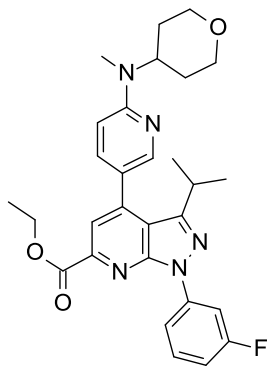
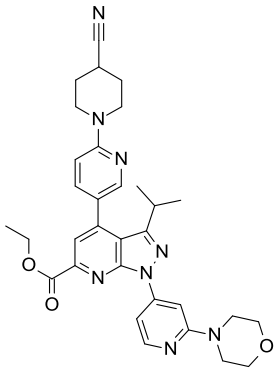
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E127		4-[4-(benciloximetil)-1-piperidil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	510	511
E128		4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	402	403

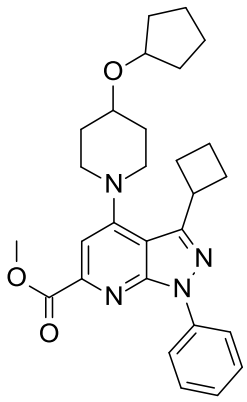
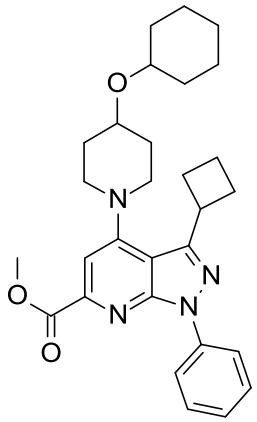
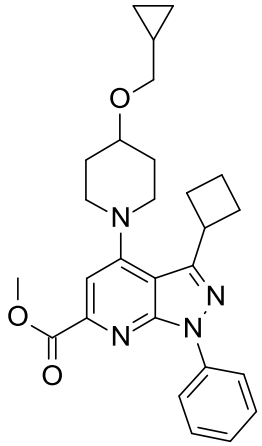
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E129		3-ciclobutil-4-(1-metoxicarbonil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E130	I11, Ejemplo específico	489	490
E130		4-(1,2,3,3a,4,6,7,7a-octahidropirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E131	Ejemplo específico	431	432

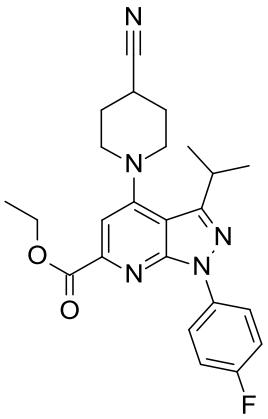
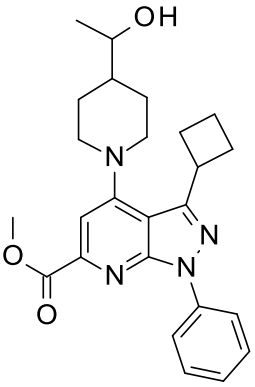
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E131		4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	531	532
E132		4-(1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E130	I11, Ejemplo específico	473	474

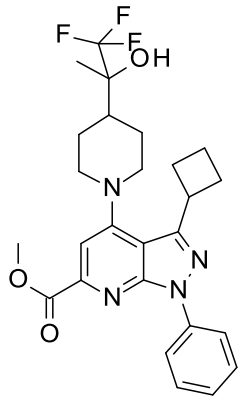
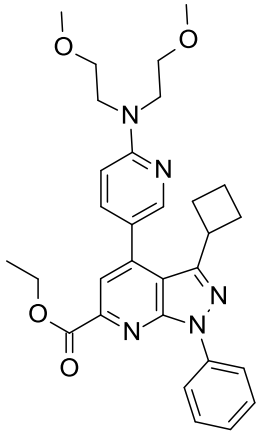
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E133		1-(6-bromo-2-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E109	I5, Ejemplo específico	501-503	502-504
E134		1-ciclohexil-4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP12	I3	414	415

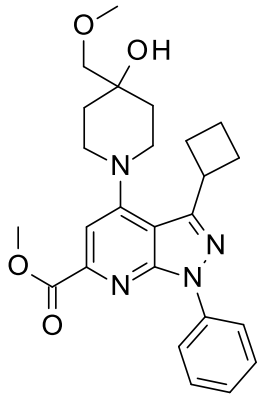
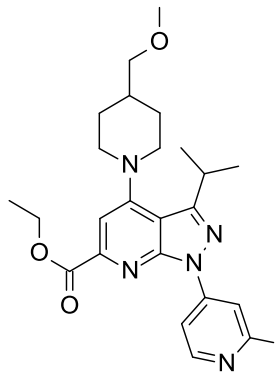
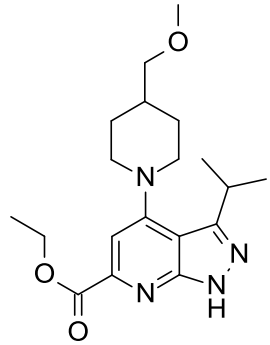
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E135		3-ciclobutil-4-[4-[(1*S*)-2-(dimetilamino)-1-fluoro-etil]-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI03	I3	479	480
E136		1-(4-fluorofenil)-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	454	455

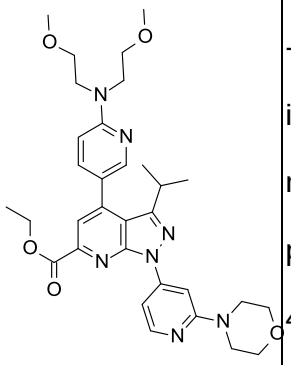
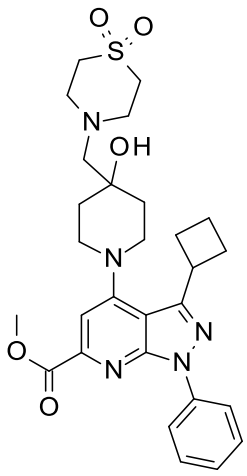
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E137		1-(3-fluorofenil)-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP10, AMP12	I1	517	518
E138		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP21	I1	580	581

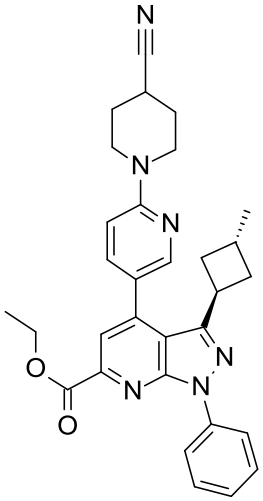
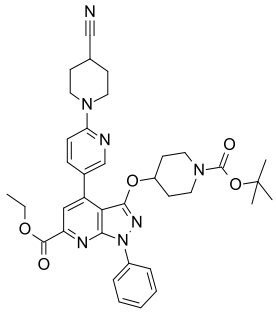
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E139		3-ciclobutil-4-[4-(ciclopentoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	474	475
E140		3-ciclobutil-4-[4-(ciclohexoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	488	489
E141		3-ciclobutil-4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	460	461

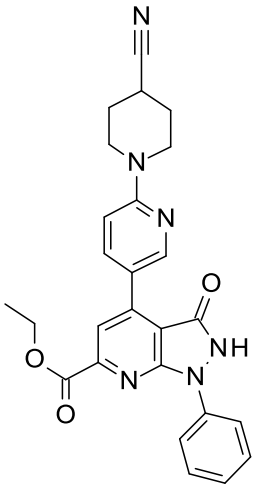
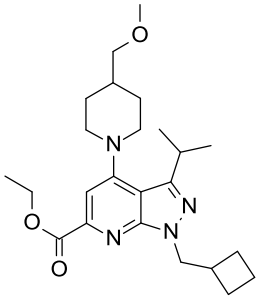
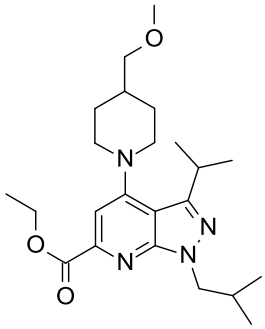
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E142		4-(4-ciano-1-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP09	I3	435	436
E143		3-ciclobutil-4-[4-(1-hidroxietil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	434	435

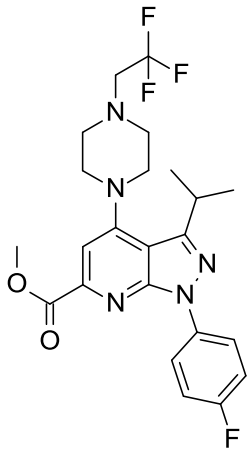
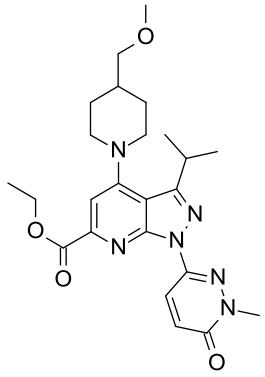
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E144		3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	502	503
E145		4-[6-[bis(2-metoxietil)amino]-3-piridil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP23, AMP29	I1	529	530

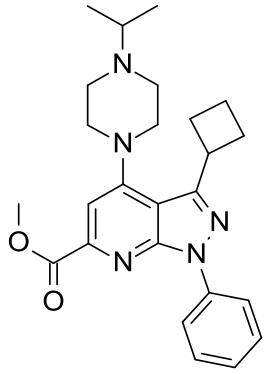
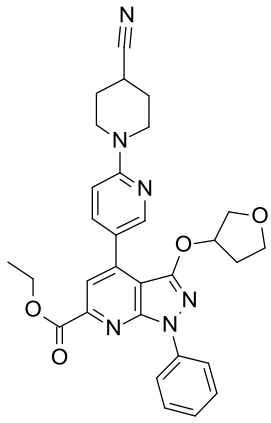
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E146		3-ciclobutil-4-[4-hidroxi-4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI01	I3	450	451
E147		1-(2-fluoro-4-piridil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I4	455	456
E148		3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP08	I3	360	361

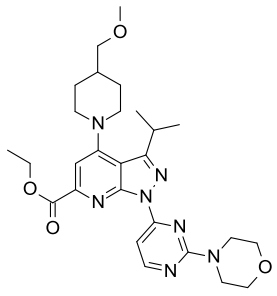
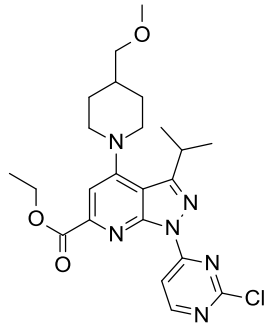
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E149		4-[6-[bis(2-metoxietil)amino]-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP23, AMP21	I1	603	604
E150		3-ciclobutil-4-[4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-4-hidroxi-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI02	I3	553	554

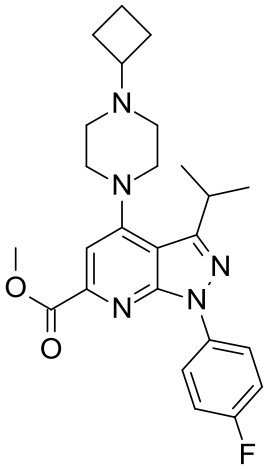
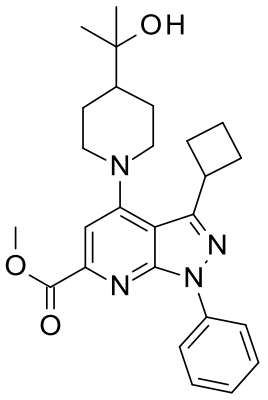
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E151		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-metilciclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, AMP46	I1	520	521
E152		3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]-4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E153	I13, Ejemplo específico	651	

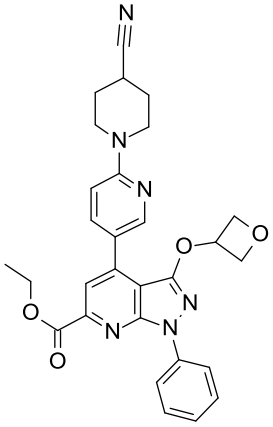
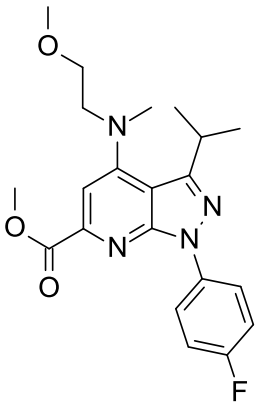
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E153		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-oxo-1-fenil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP09, 70373-98-7	I1	468	469
E154		1-(ciclobutilmetil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I6, Ejemplo específico	428	429
E155		1-isobutil-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I6	416	417

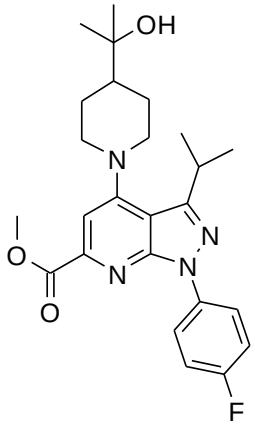
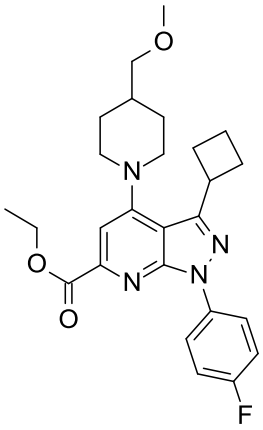
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E156		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	479	480
E157		3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I7	468	469

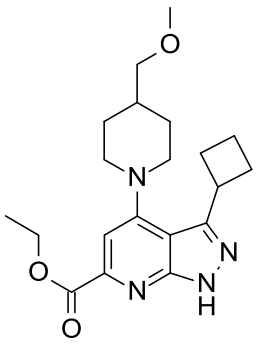
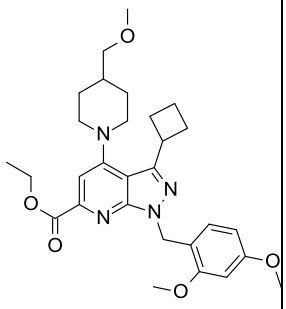
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E158		3-ciclobutil-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	433	434
E159		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-fenil-3-tetrahidrofurano-3-iloxi-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E153	I13	538	539

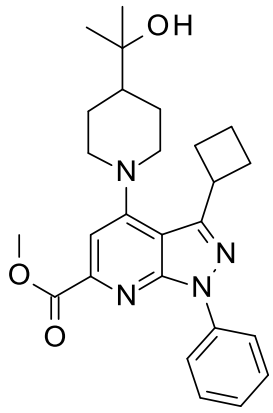
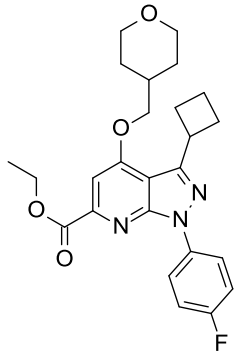
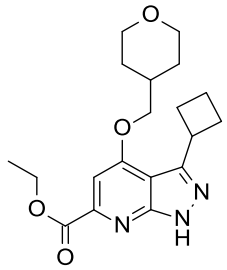
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E160		3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E161	I12	523	524
E161		1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I5	472-474	473-475

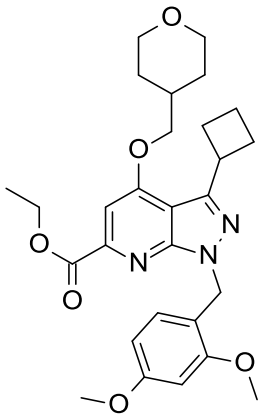
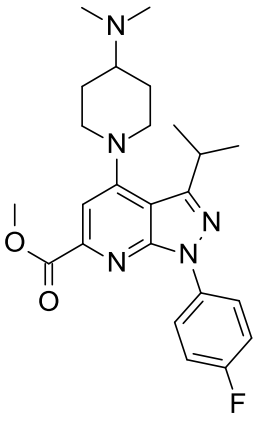
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E162		4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	451	452
E163		3-ciclobutil-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	448	449

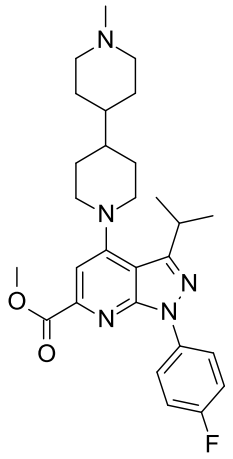
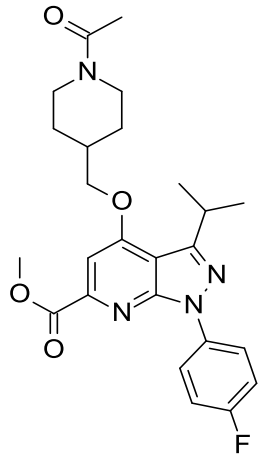
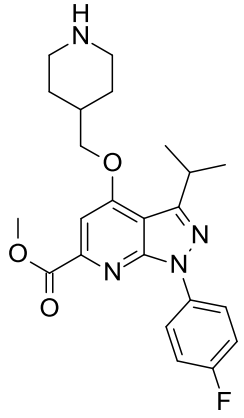
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E164		4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(oxetan-3-iloxi)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E153	I13	524	525
E165		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-metoxietil(metil)amino]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	400	401

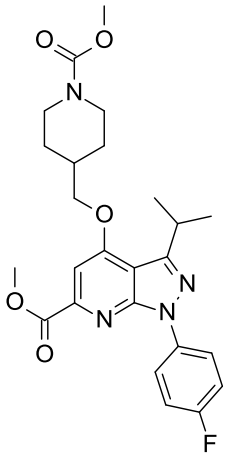
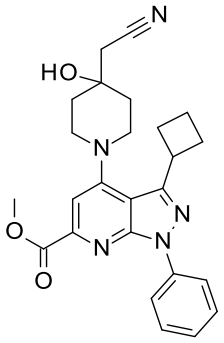
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E166		1-(4-fluorofenil)-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	454	455
E167		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E168	I4	466	467

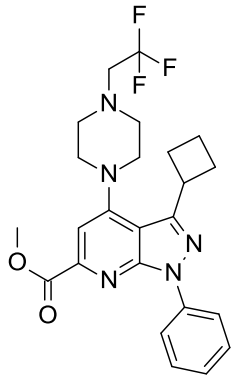
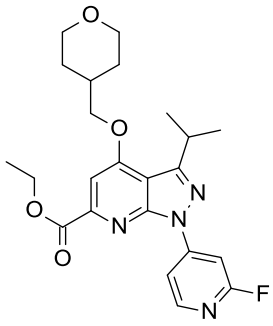
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E168		3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E169	I15	372	373
E169		3-ciclobutil-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP14	I3	522	523

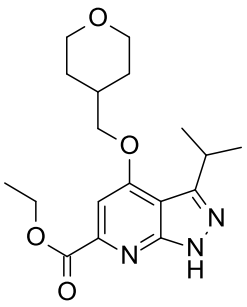
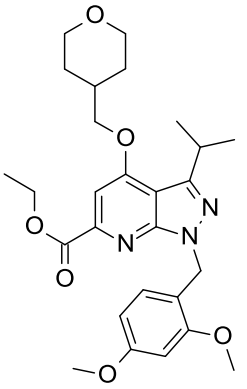
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E170		3-ciclobutil-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	448	449
E171		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E172	I16, Ejemplo específico	453	454
E172		3-ciclobutil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E173	I15	359	360

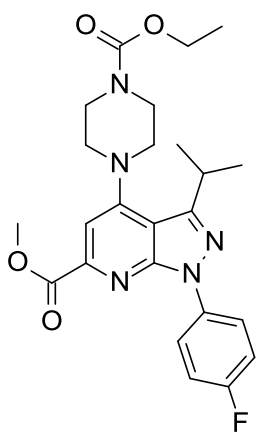
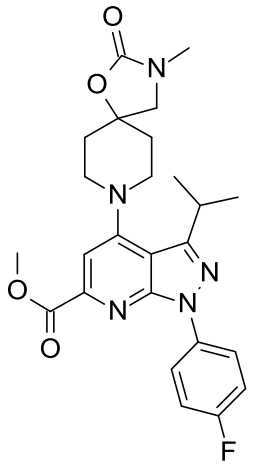
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E173		3-ciclobutil-1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP15	I14	509	510
E174		4-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	439	440

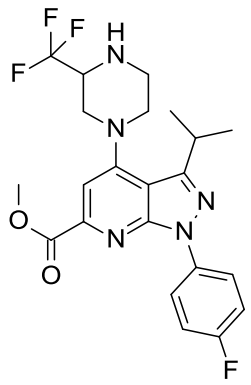
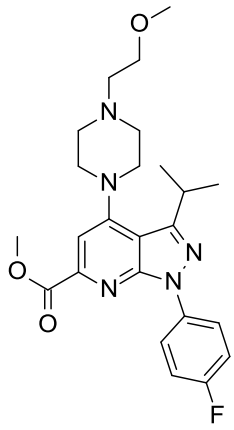
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E175		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(1-metil-4-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	493	494
E176		4-[(1-acetil-4-piperidil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E177	I11, Ejemplo específico	468	469
E177		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-piperidilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	A263	I9	426	427

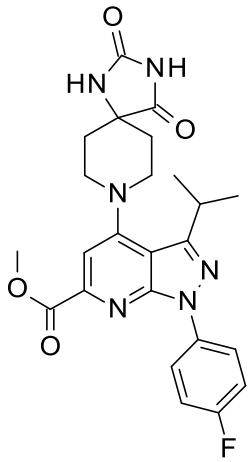
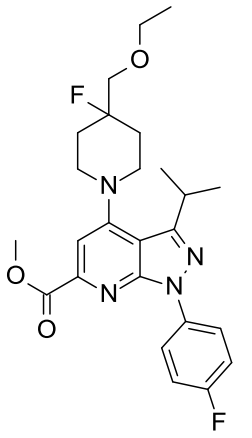
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E178		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E177	I11, Ejemplo específico	484	485
E179		4-[4-(cianometil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI09	I3	445	446

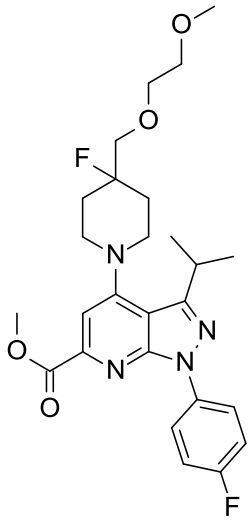
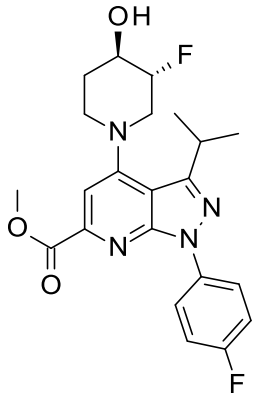
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E180		3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	473	474
E181		1-(2-fluoro-4-piridil)-3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E182	I4	442	443

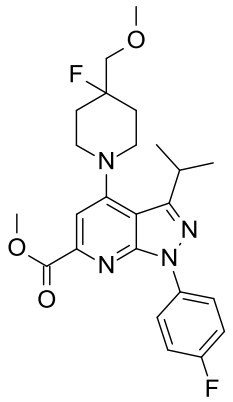
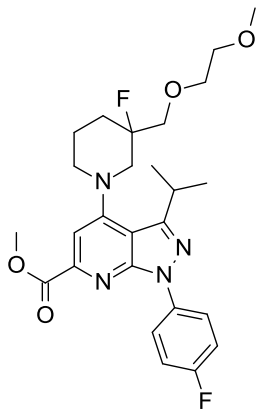
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E182		3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E183	I15	347	348
E183		1-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP06	I14, Ejemplo específico	497	498

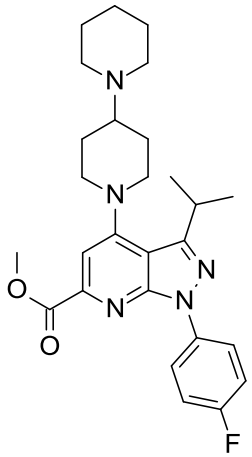
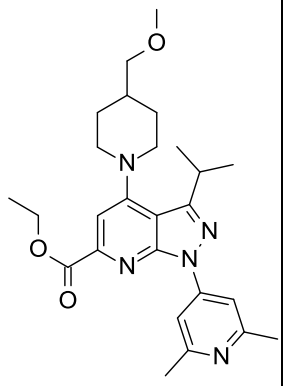
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E184		4-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	469	470
E185		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	481	482

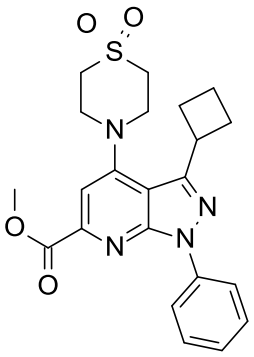
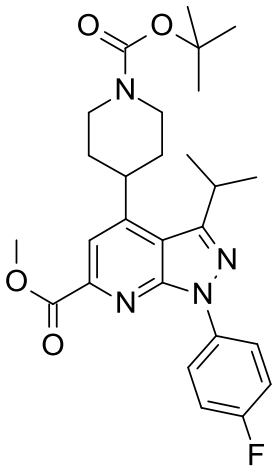
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E186		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	465	466
E187		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	455	456

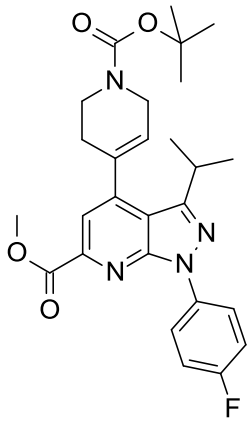
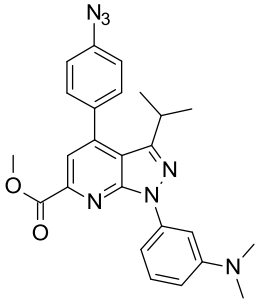
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E188		4-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	480	481
E189		4-[4-(etoximetil)-4-fluoro-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05, AMI04	I3	472	473

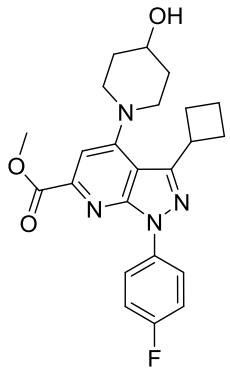
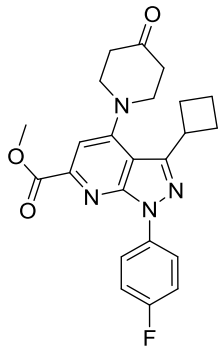
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E190		4-[4-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05, AMI05	I3	502	503
E191		4-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05, AMI06	I3	430	431

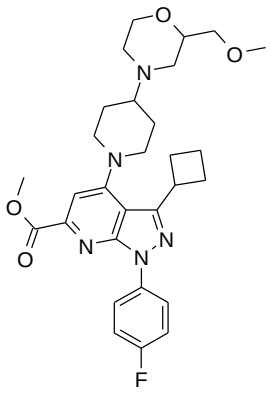
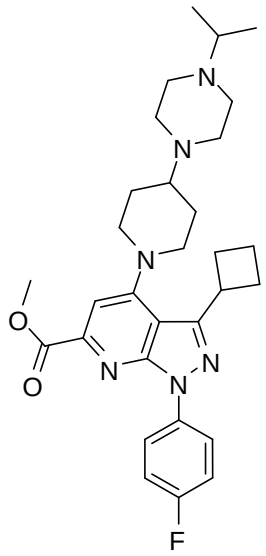
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E192		4-[4-fluoro-4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05, AMI07	I3	458	459
E193		4-[3-fluoro-3-(2-metoxietoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05, AMI08	I3	502	503

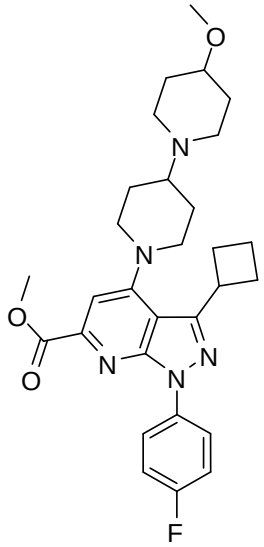
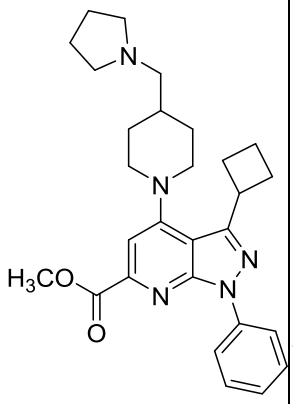
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E194		1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I3	479	480
E195		1-(2,6-dimetil-4-piridil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E148	I4	465	466

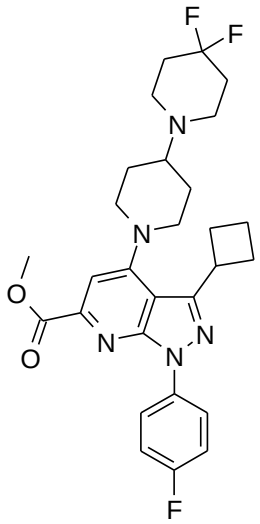
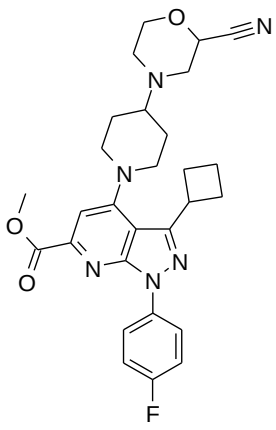
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E196		3-ciclobutil-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	440	441
E197		4-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E198	Ejemplo específico	496	497

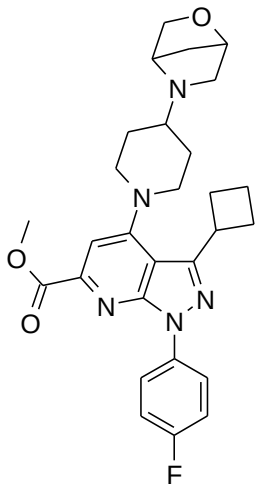
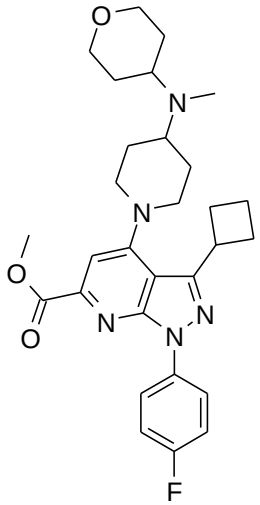
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E198		4-(1-*terc*-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP05	I2, Ejemplo específico	494	495
E199		4-(4-azidofenil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E074	Ejemplo específico	455	456

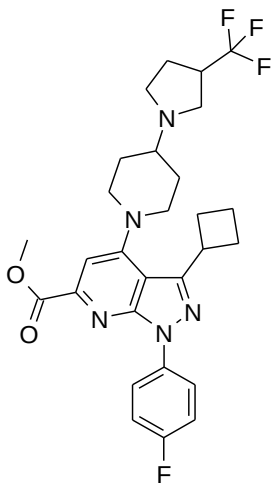
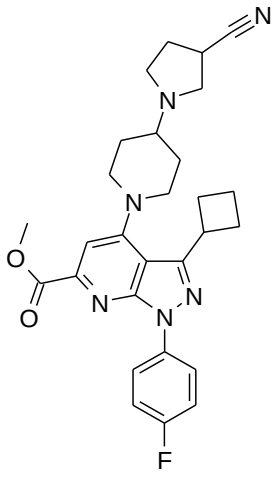
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E352		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	424	425
E353		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-oxopiperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E352	Ejemplo específico	422	423

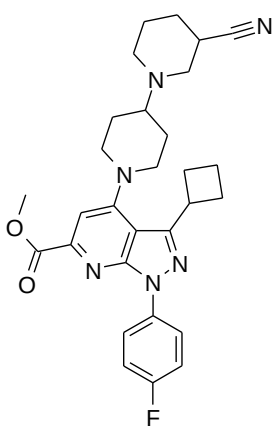
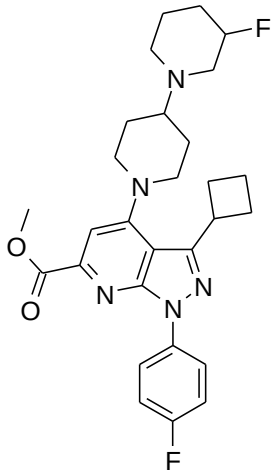
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E354		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	Ejemplo específico	537	538
E355		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 20299 1-78-4	I3	534	535

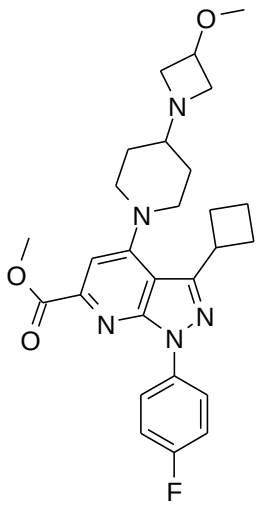
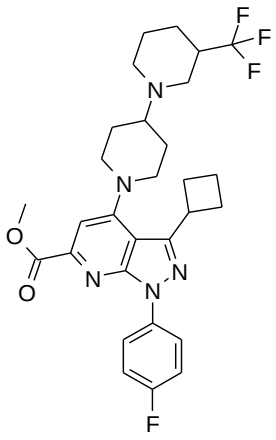
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E356		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, AMI10	I3, Ejemplo específico	522	523
E357		3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, 683772-11-4	I3, Ejemplo específico	473	474

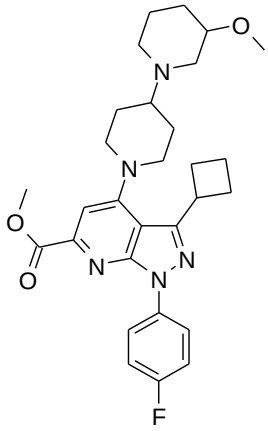
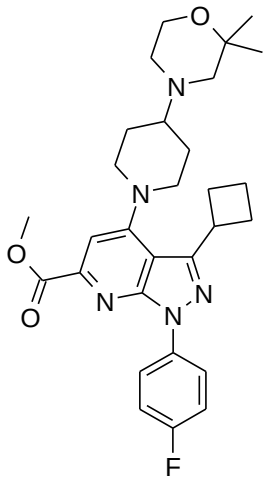
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E358		3-ciclobutil-4-(4,4-difluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	527	528
E359		4-[4-(2-cianomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	518	519

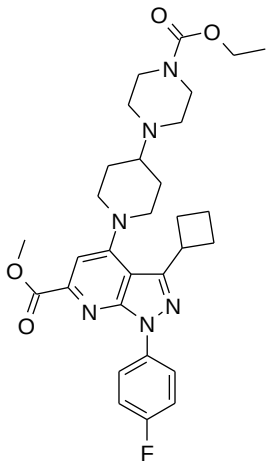
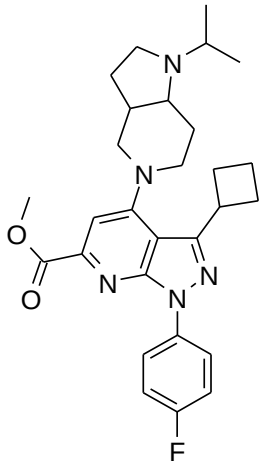
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E360		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	505	506
E361		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	521	522

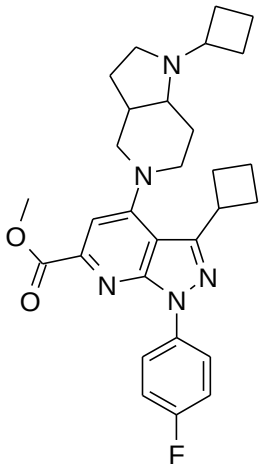
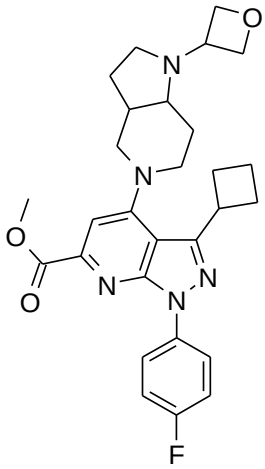
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E362		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	545	546
E363		4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	502	503

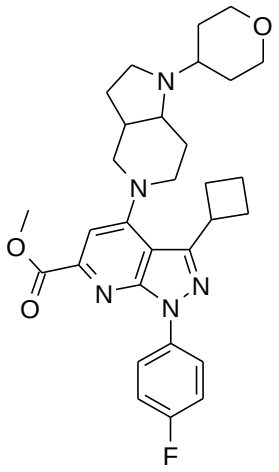
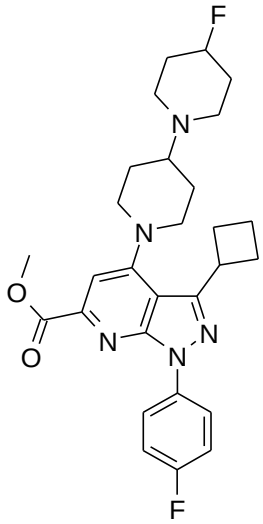
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E364		4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	516	517
E365		3-ciclobutil-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	509	510

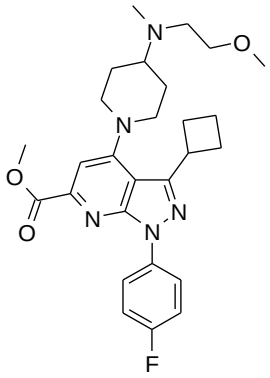
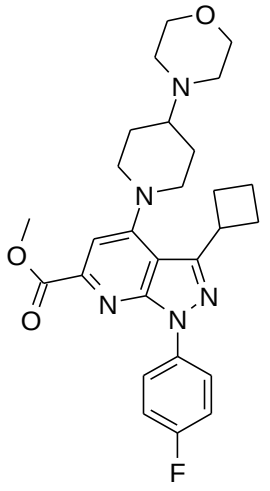
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E366		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	493	494
E367		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	559	560

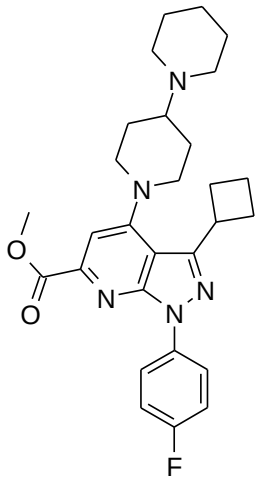
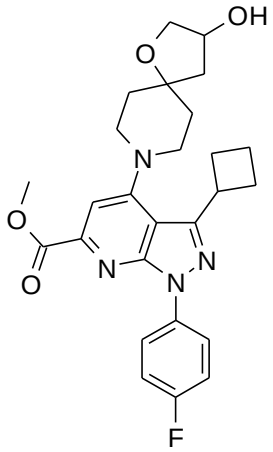
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E368		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	521	522
E369		3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	521	522

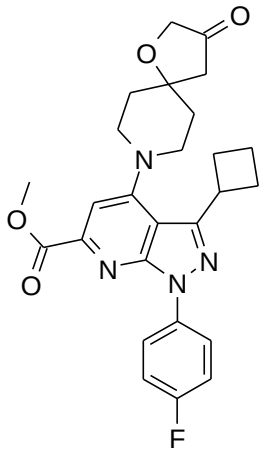
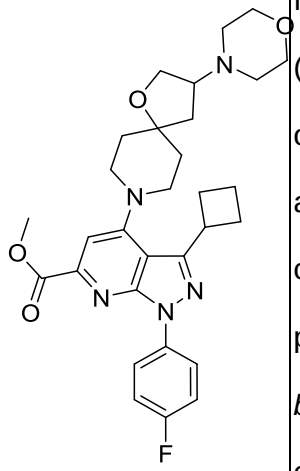
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E370		3-ciclobutil-4-{4-[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	564	565
E371		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E514	I33	491	492

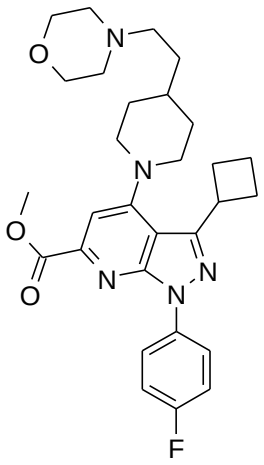
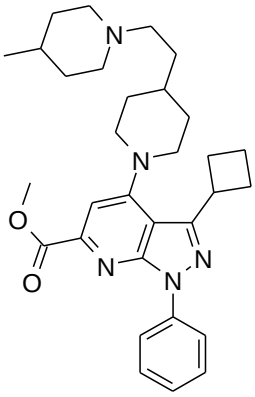
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E372		3-ciclobutil-4-(1-ciclobutiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E514	I33	503	504
E373		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxetan-3-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E514	I33	505	506

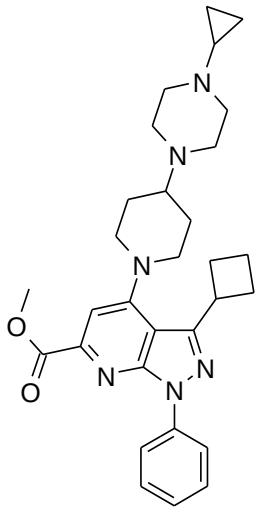
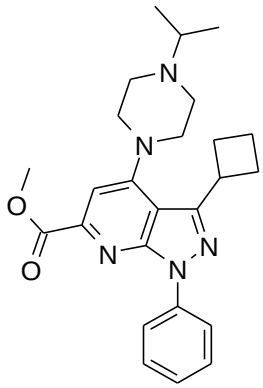
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E374		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E514	I33	533	534
E375		3-ciclobutil-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	509	510

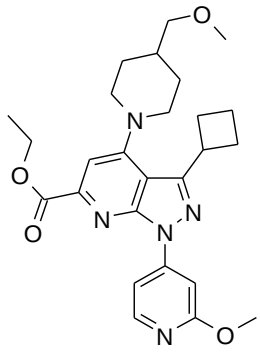
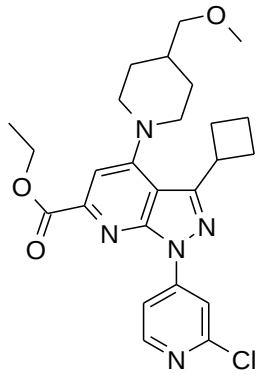
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E376		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	495	496
E377		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	493	494

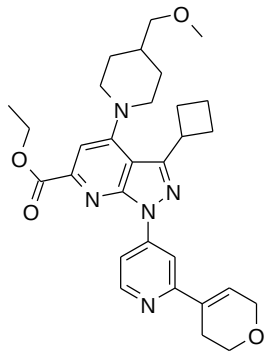
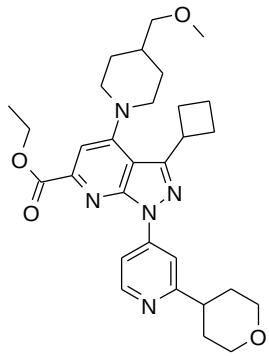
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E378		4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	491	492
E379		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	480	481

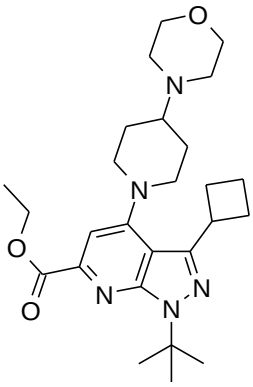
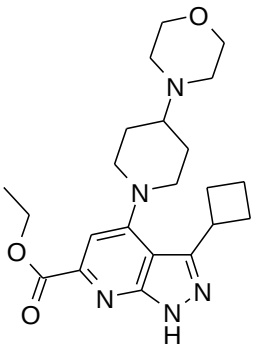
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E380		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(3-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E379	I23	478	479
E381		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(morfolin-4-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E380	I18	533	534

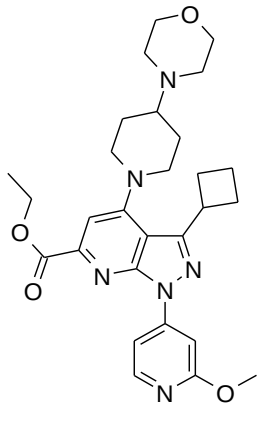
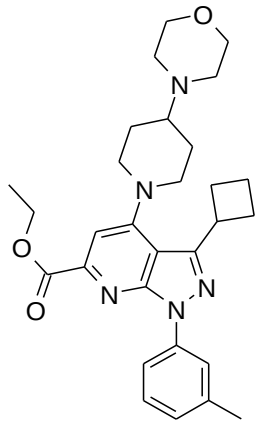
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E382		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	521	522
E383		3-ciclobutil-4-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	515	516

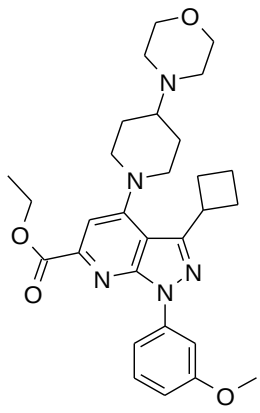
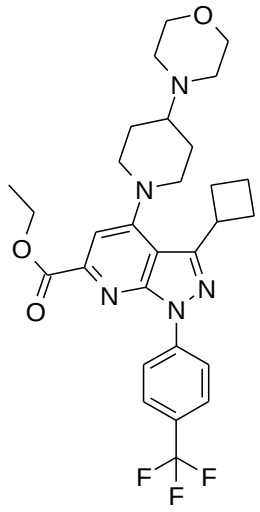
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E384		3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	514	515
E385		3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	433	434

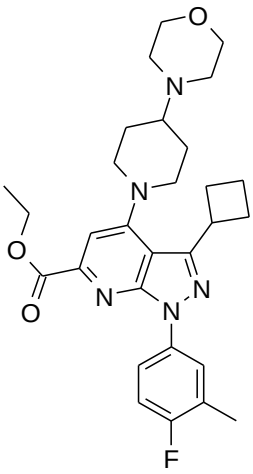
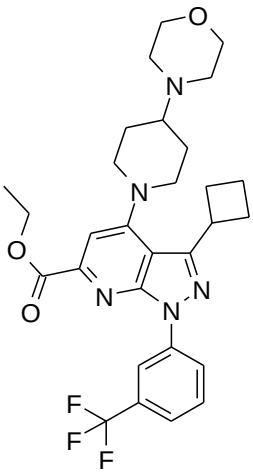
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E388		3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E168	I4	479	480
E389		1-(2-cloropiridin-4-il)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E168	I4	484-486	485-487

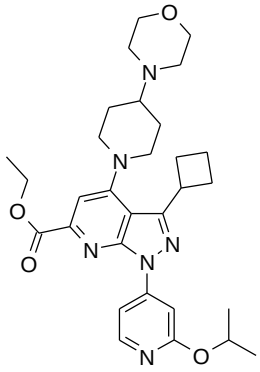
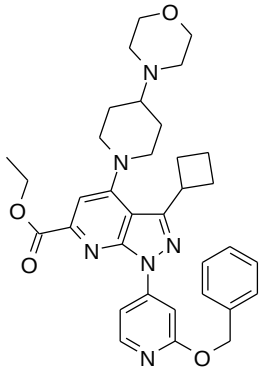
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E390		3-ciclobutil-1-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)piridin-4-il]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E389	Ejemplo específico	531	532
E391		3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E390	Ejemplo específico	533	534

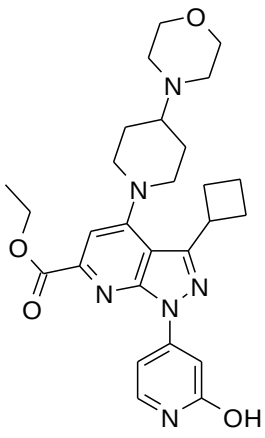
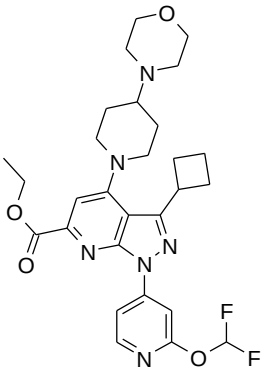
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E392		1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	HP20	I3	469	470
E393		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E392	Ejemplo específico	413	414

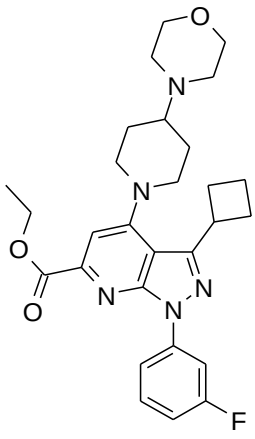
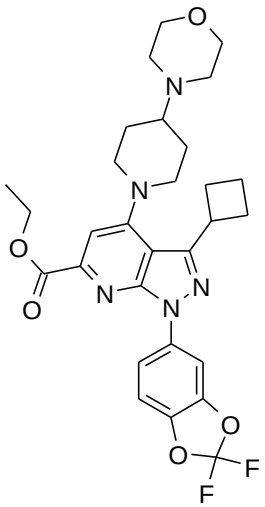
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E394		3-ciclobutil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	520	521
E395		3-ciclobutil-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	503	504

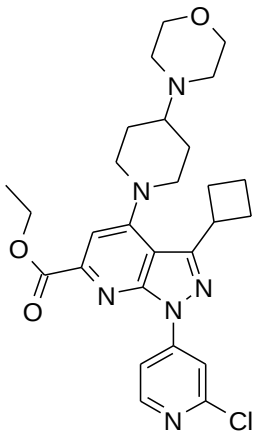
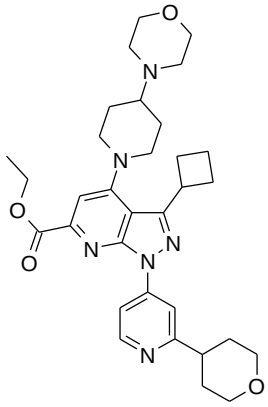
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E396		3-ciclobutil-1-(3-metoxifenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	519	520
E397		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	557	558

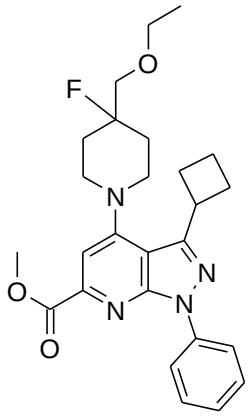
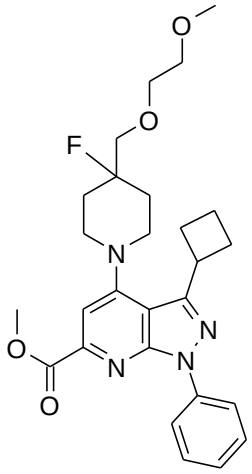
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E398		3-ciclobutil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	521	522
E399		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	557	558

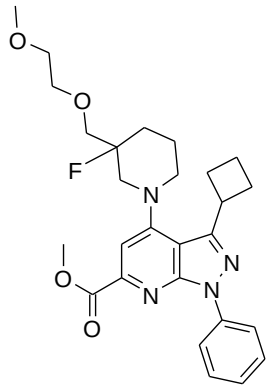
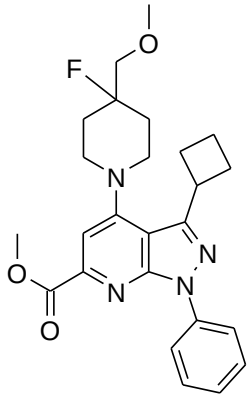
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E400		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	548	549
E401		1-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	596	597

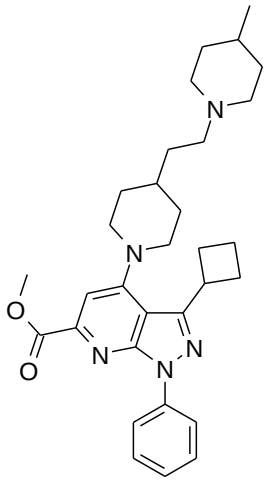
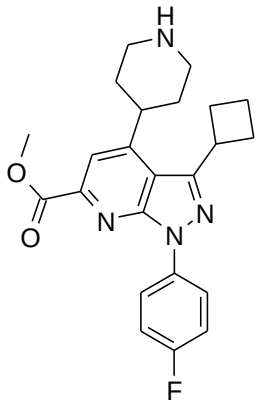
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E402		3-ciclobutil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E401	Ejemplo específico	506	507
E403		3-ciclobutil-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	556	557

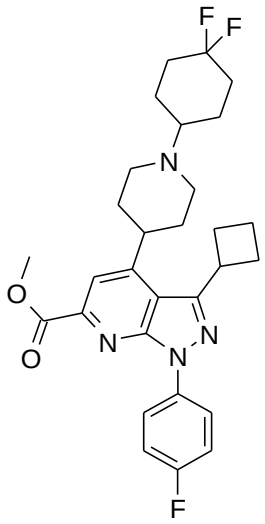
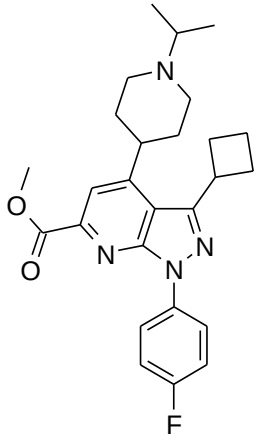
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E404		3-ciclobutil-1-(3-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	507	508
E405		3-ciclobutil-1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	569	570

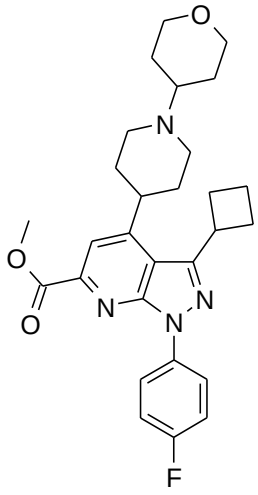
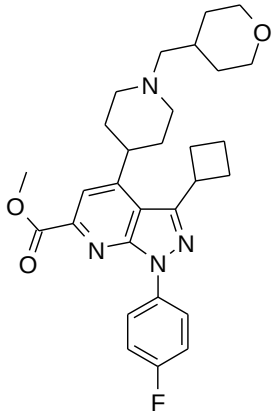
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E406		1-(2-cloropiridin-4-il)-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I4	525-527	526-528
E407		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E406	Ejemplo específico	574	575

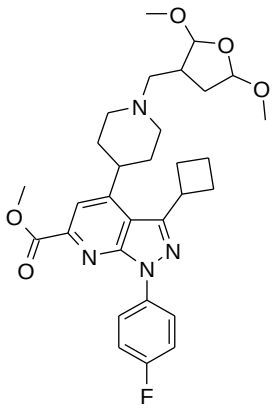
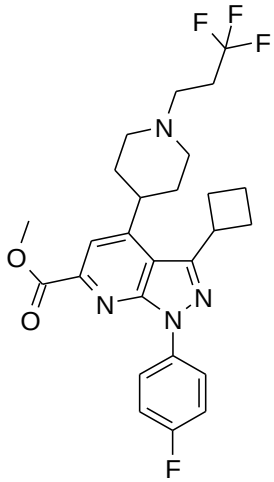
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E408		3-ciclobutil-4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI04	I3	466	467
E409		3-ciclobutil-4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI05	I3	496	497

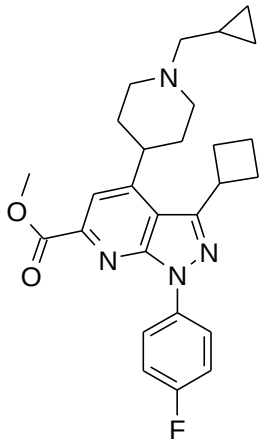
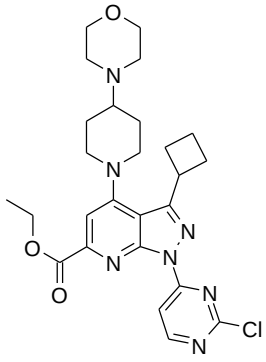
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E410		3-ciclobutil-4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI08	I3	496	497
E411		3-ciclobutil-4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02, AMI07	I3	452	453

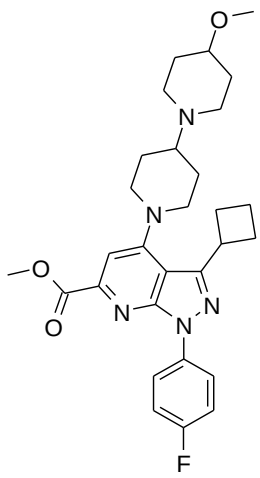
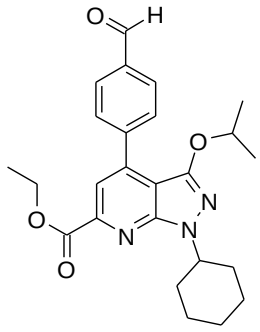
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E412		3-ciclobutil-4-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	I3	515	516
E413		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	Ejemplo específico	408	409

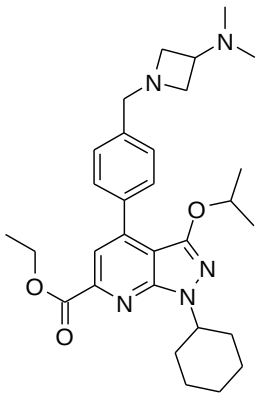
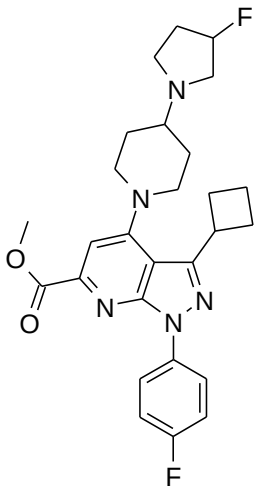
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E414		3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	526	527
E415		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	450	451

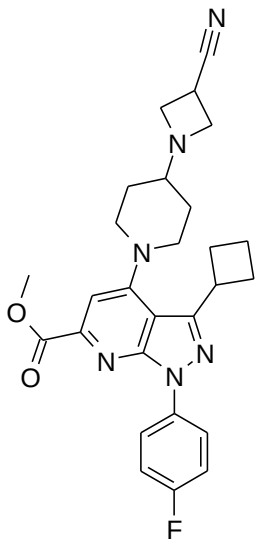
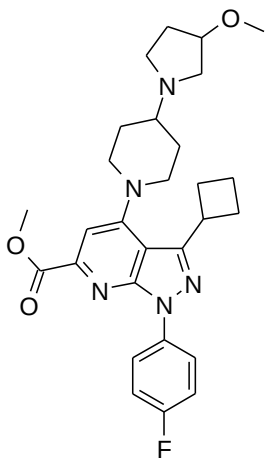
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E416		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	492	493
E417		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	506	507

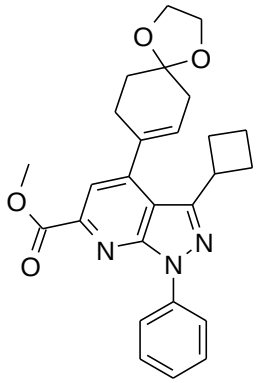
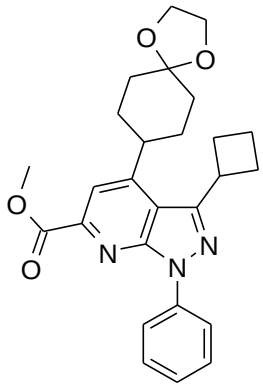
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E418		3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	552	553
E419		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	504	505

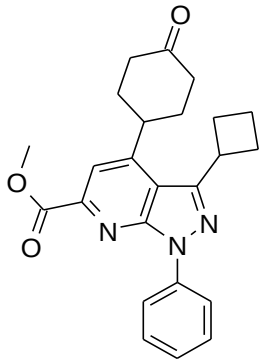
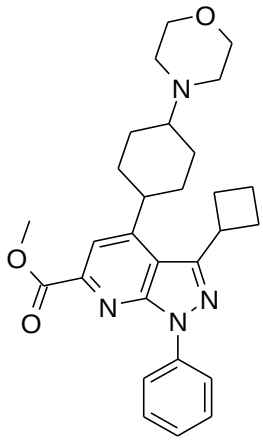
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E421		3-ciclobutil-4-[1-(ciclopropilmetil) piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E413	I18	462	463
E422		1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E393	I5	525	526

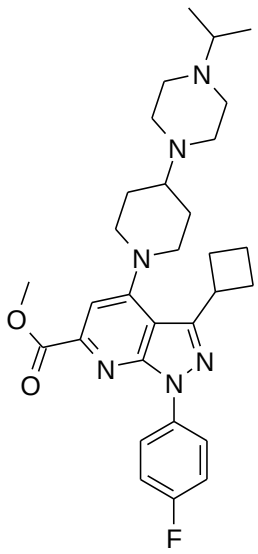
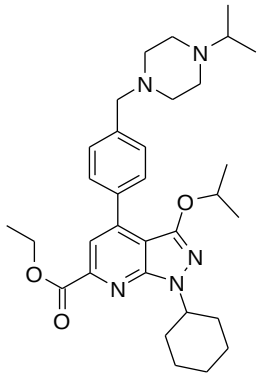
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E424		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	521	522
E425		1-ciclohexil-4-(4-formilfenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP36, AMP95	Ejemplo específico	435	436

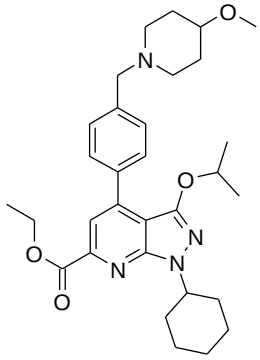
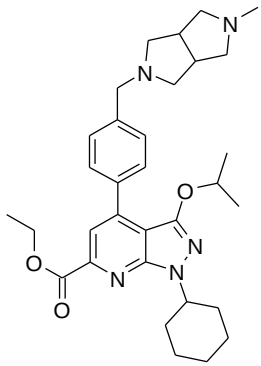
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E426		1-ciclohexil-4-(4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}fenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E425	I34, Ejemplo específico	519	520
E427		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	495	496

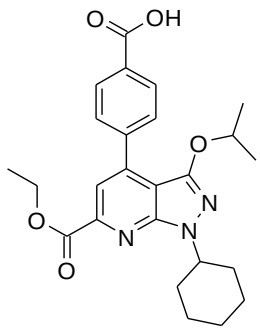
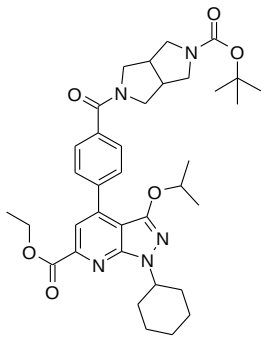
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E428		4-[4-(3-cianoazetidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	488	489
E429		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	507	508

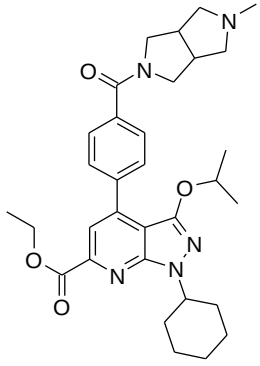
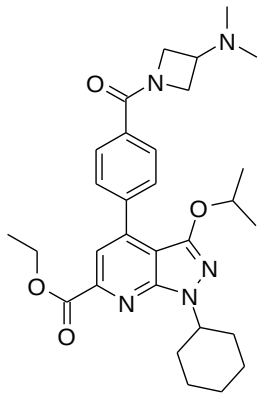
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E430		3-ciclobutil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP02	Ejemplo específico	445	446
E431		3-ciclobutil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E430	Ejemplo específico	447	448

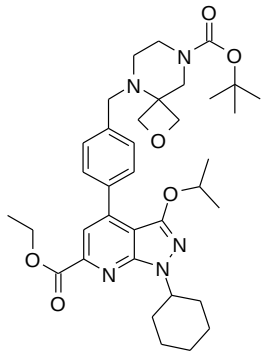
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E432		3-ciclobutil-4-(4-oxociclohexil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E431	Ejemplo específico	403	404
E433		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E432	I18	474	475

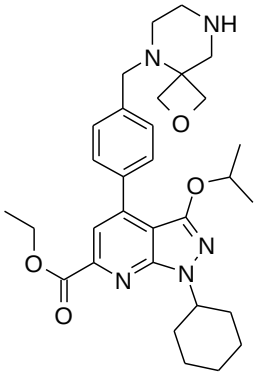
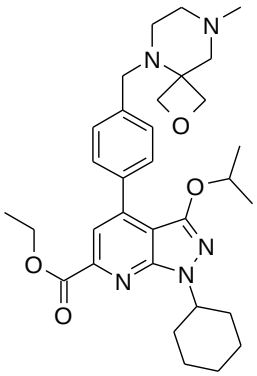
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E434		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E353	I18	534	535
E435		1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-(4-{[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E425	I34	547	548

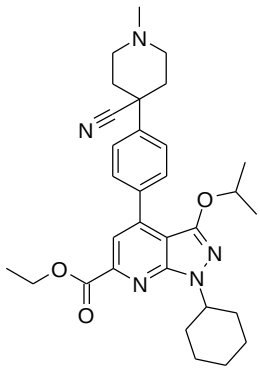
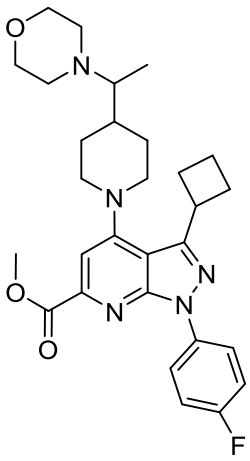
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E436		1-ciclohexil-4-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E425	I34	534	535
E437		1-ciclohexil-4-{4-[(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E425	I34	545	546

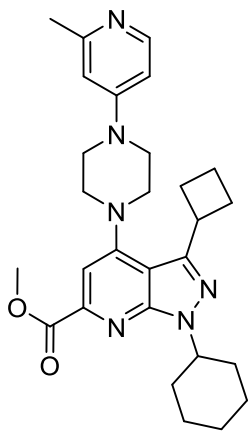
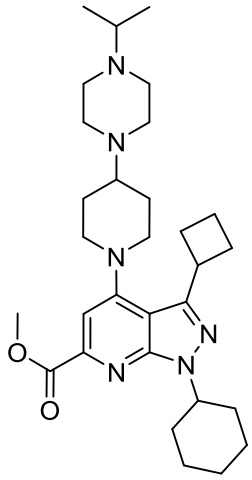
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E438		ácido 4-{1-ciclohexil-6-(etoxicarbonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}benzoico	E425	Ejemplo específico	451	452
E439		4-{4-[5-(*terc*-butoxicarbonil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil]fenil}-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E438	I24, Ejemplo específico	645	646

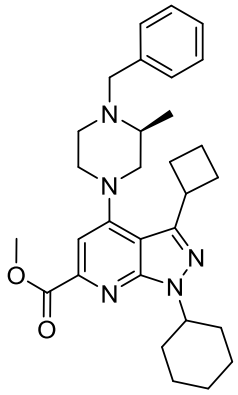
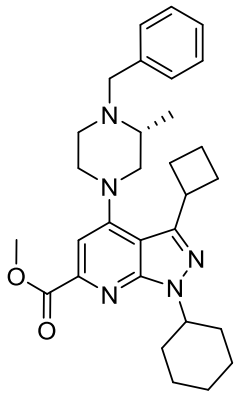
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E440		1-ciclohexil-4-[4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E438	I24	559	560
E441		1-ciclohexil-4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E438	I24, Ejemplo específico	533	534

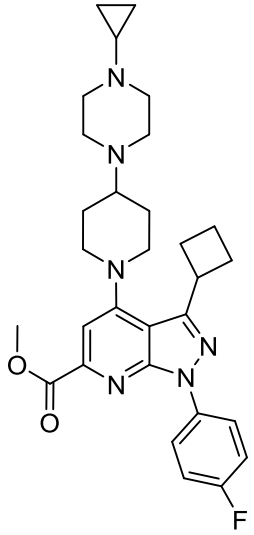
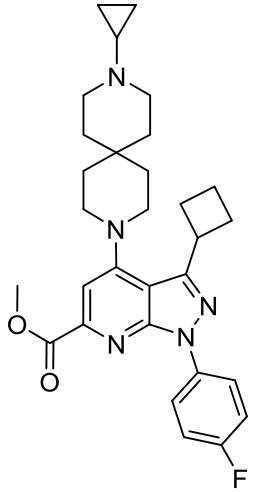
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E442		4-(4-{[8-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il]metil}fenil)-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E425	I34	647	648

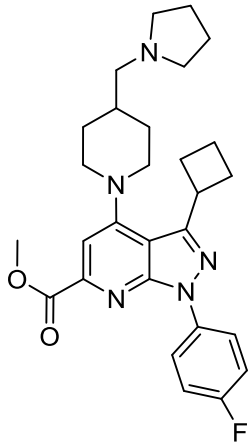
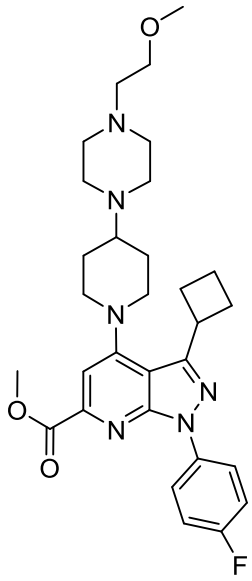
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E443		1-ciclohexil-4-{4-[(2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E442	I25	547	548
E444		1-ciclohexil-4-{4-[(8-metil-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	E443	Ejemplo específico	561	562

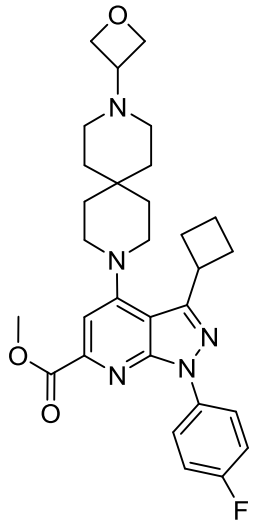
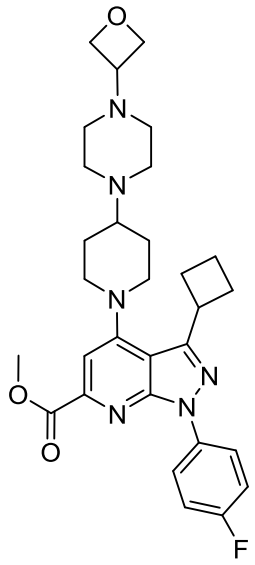
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E445		4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de etilo	ALP38, AMP95	Ejemplo específico	529	530
E460		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 436852-25-4	I3	521	522

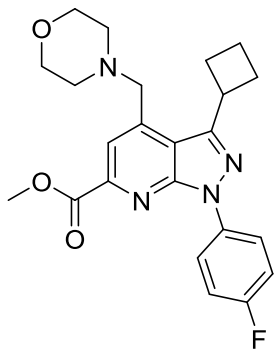
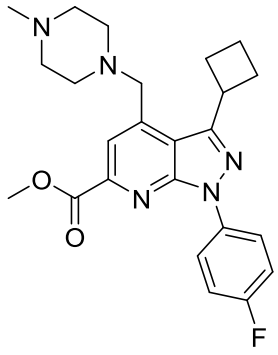
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E461		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 98010-38-9	I3	488	489
E462		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 202991-78-4	I3	522	523

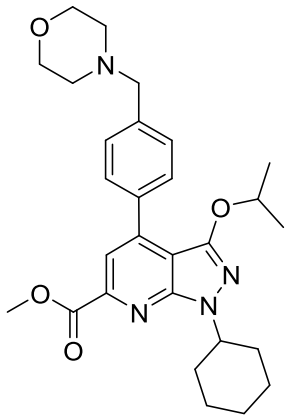
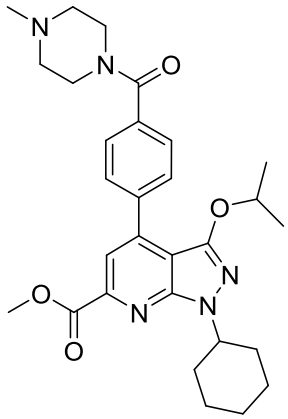
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E463		4-[(3*S*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 511254-92-57	I3	501	502
E464		4-[(3*R*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 1588480-39-0	I3	501	502

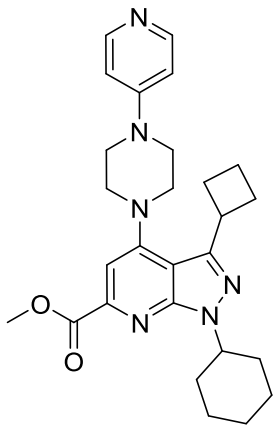
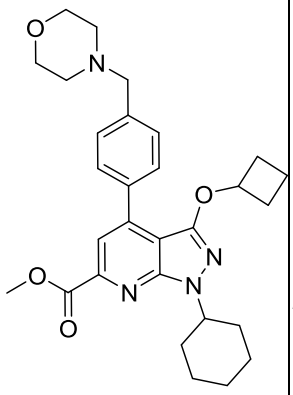
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E465		3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E498	I26, Ejemplo específico	517	518
E466		3-ciclobutil-4-(9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E500	I26	517	518

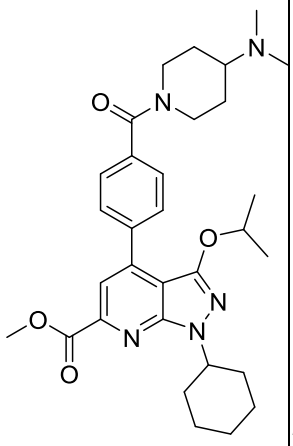
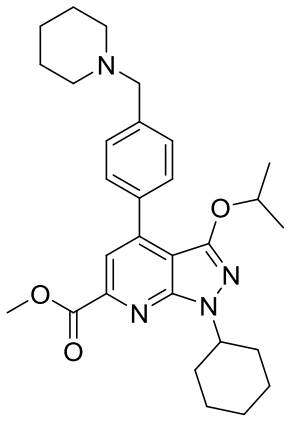
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E467		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 683772-11-5	I3	491	492
E468		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E498, 6482-24-2	I27	550	551

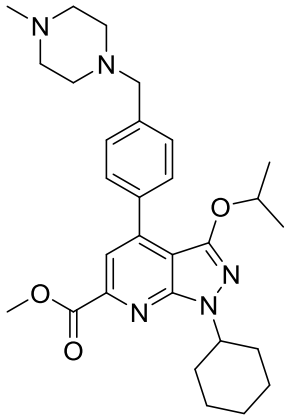
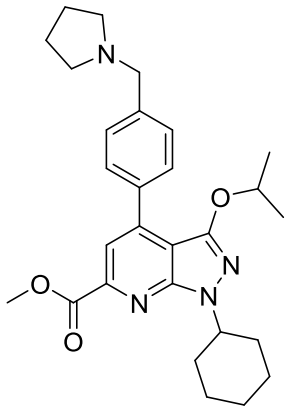
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E469		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[9-(oxetan-3-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E500, 6704-31-0	I30, Ejemplo específico	533	534
E470		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E498, 6704-31-0	I30	548	549

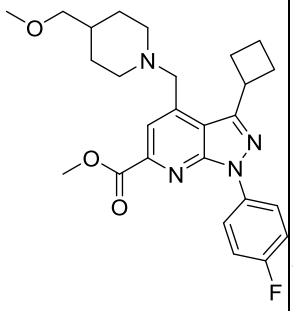
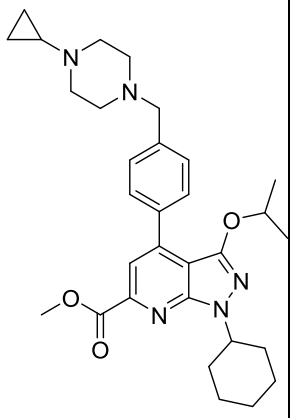
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E471		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 936329-94-1	J13	424	425
E472		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 1015484-22-6	J13	438	439

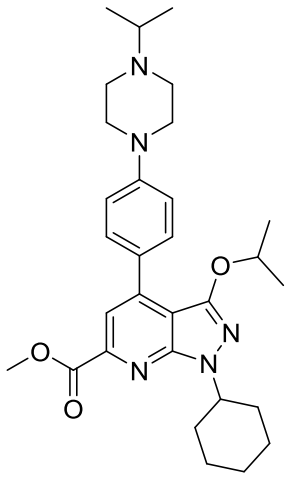
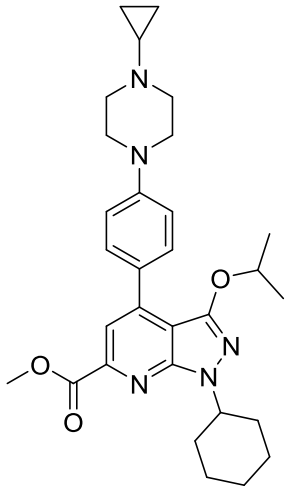
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E473		1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 12683 40-94-8	J13	493	493
E474		1-ciclohexil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 34352 -59-5	I28, Ejemplo específico	519	520

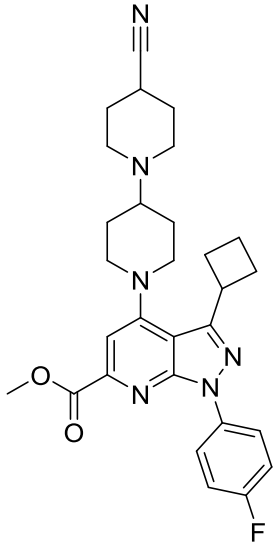
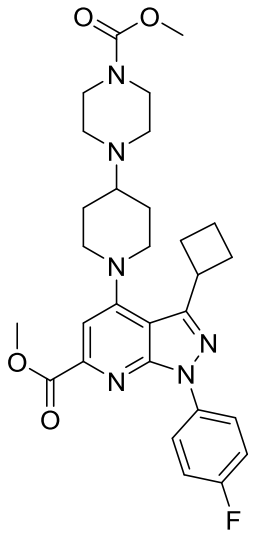
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E475		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 1008-91-9	I3	474	475
E476		3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E505, 1268340-94-8	J13	504	505

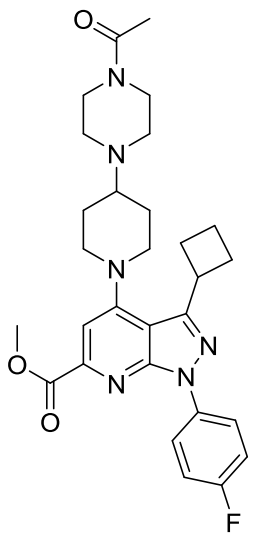
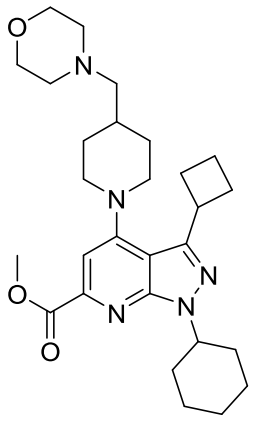
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E477		1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 4318-42-7	I28	548	549
E478		1-ciclohexil-4-{4-[(piperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 12683 40-93-7	J13	491	492

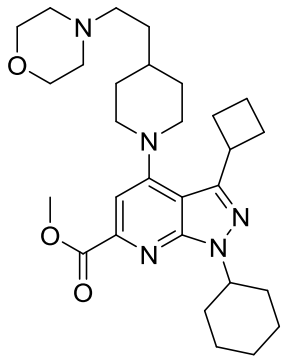
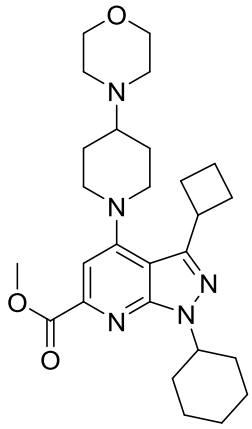
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E479		1-ciclohexil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 1015484-22-6	J13	506	507
E480		1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 888711-53-3	J13	477	477

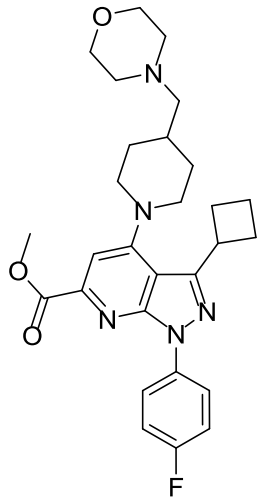
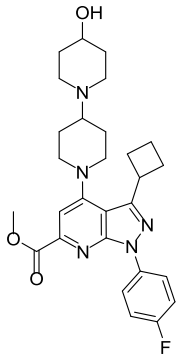
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E481		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, BF01	J13	466	467
E482		1-ciclohexil-4-{4-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E494	I26	531	532

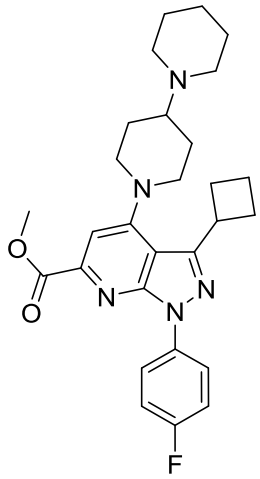
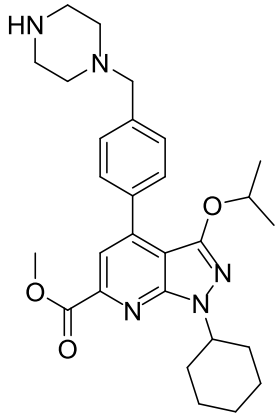
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E483		1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 4318-42-7	I29	519	520
E484		1-ciclohexil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 20327-23-5	I29	517	518

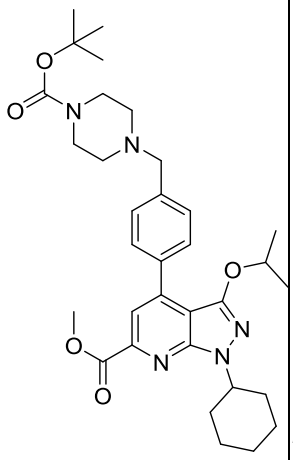
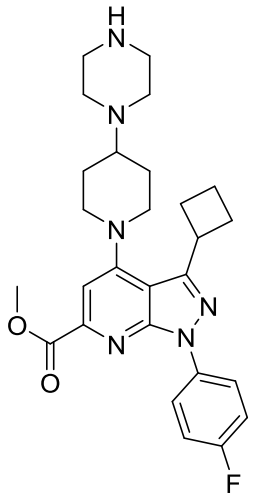
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E485		4-(4-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, AMI11	I3	516	517
E486		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(metoxicarbonil) piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E498	I31, Ejemplo específico	550	551

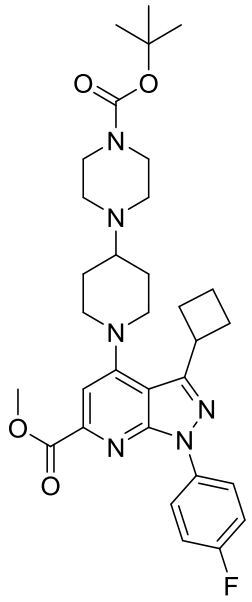
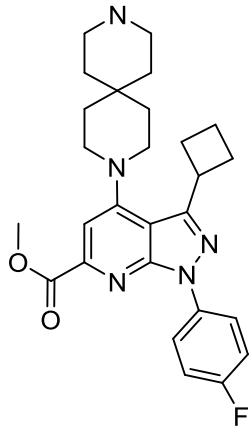
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E487		4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E498	I32, Ejemplo específico	534	535
E488		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 81310-62-5	I3	495	496

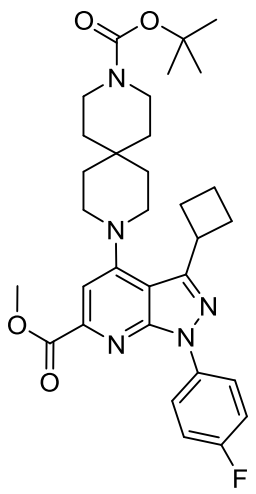
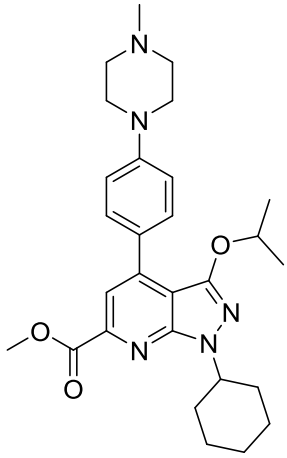
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E489		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 500357-64-2	I3	509	510
E490		3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP25, 536617-35-9	I3	481	482

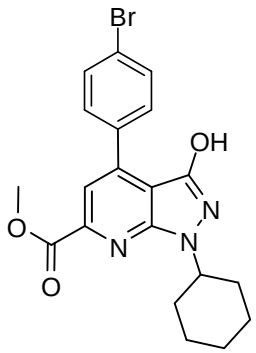
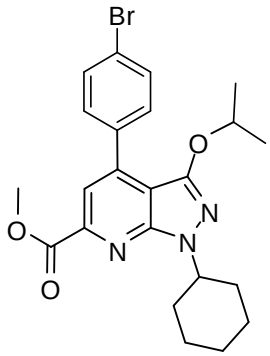
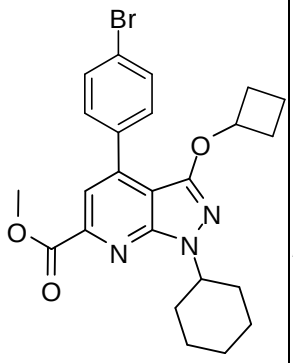
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E491		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 20299 1-78-4	I3	507	508
E492		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 20299 1-78-4	I3	507	508

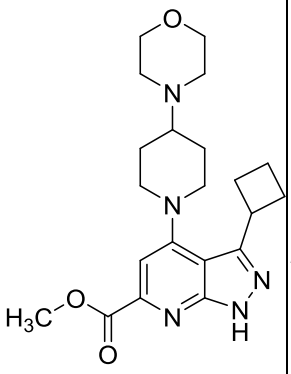
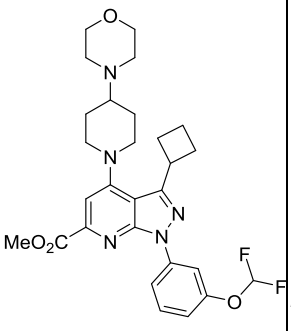
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E493		4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 20299 1-78-4	I3	491	492
E494		1-ciclohexil-4-{4-[(piperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E495	I25	491	492

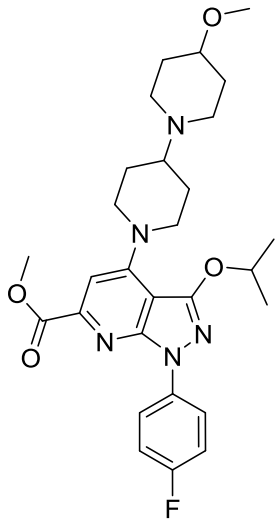
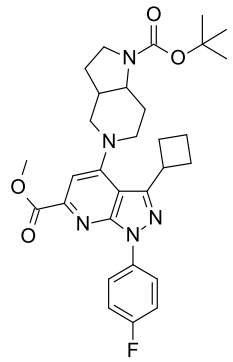
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E495		4-(4-{[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 93632 9-97-4	J13	591	592
E498		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E499	I25	492	493

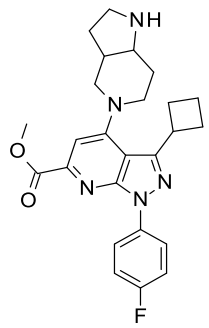
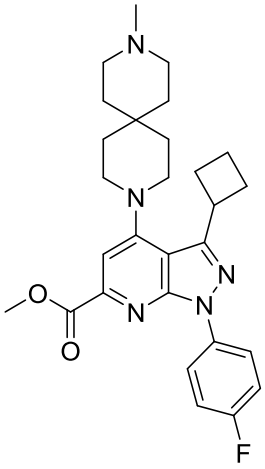
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E499		4-{4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 20505 9-24-1	I3	592	593
E500		3-ciclobutil-4-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E501	I25	477	478

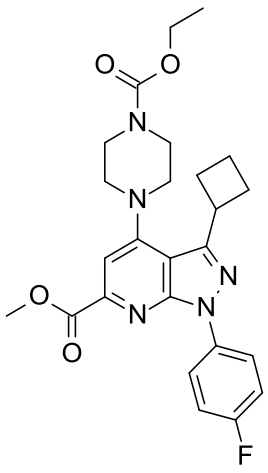
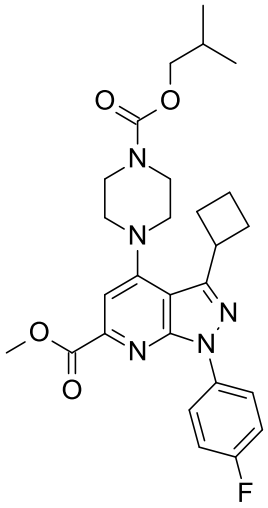
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E501		9-[3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo	HP1917340 5-78-2	I3	577	578
E502		1-ciclohexil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E504, 109-01-3	I29, Ejemplo específico	491	492

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E503		4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	436088-86-7 y 608128-34-3	I1, Ejemplo específico	430	431
E504		4-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E503	I17, Ejemplo específico	472	472
E505		4-(4-bromofenil)-3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E503	I17, Ejemplo específico	504	505

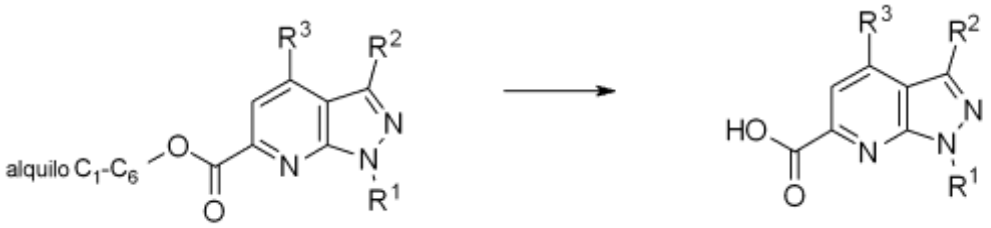
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E509		3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	53617-35-9, 16063-69-7, 5006-22-4, 301-01-2, 630-08-0	Ejemplo específico	399	400
E510		3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E509	I7, Ejemplo específico	541	542

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E511		1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	AMP96	Ejemplo específico	525	526
E513		4-[1-(*terc*-butoxicarbonil)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19	I3	549	550

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E514		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	E513	I21A	449	450
E515		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 13323-45-0	I3	491	492

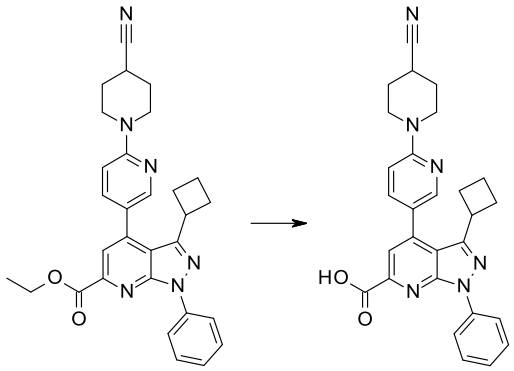
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
E516		3-ciclobutil-4-[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 120-43-4	I3	481	482
E517		3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metilpropoxi)carbonil]piperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	HP19, 23672-96-0	I3	509	510

Método J1: Síntesis de ácidos carboxílicos mediante saponificación de éster



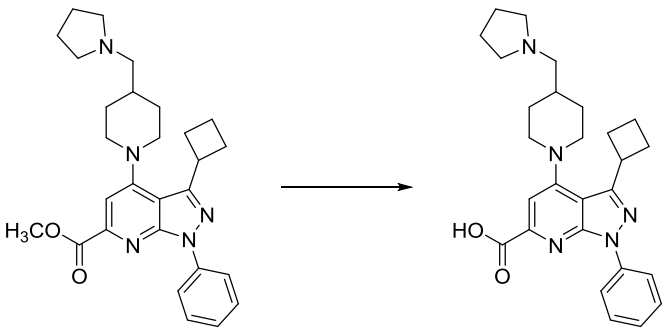
Al éster intermedio (1 equiv.) en THF o en una mezcla de THF/metanol o en dioxano/agua o en THF/metanol/agua a TA se añade hidróxido sódico acuoso de 1 a 2 N o monohidrato de hidróxido de litio (de 1 a 5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a una temperatura que varía de TA a 60 ºC durante 20 minutos a varios días (hasta 8 días). Los volátiles se retiran a presión reducida y la mezcla resultante se acidifica con HCl acuoso 2-6 N o ácido acético. Si se obtiene una suspensión filtrable, el precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del , que se usa como tal o se purifica adicionalmente por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. En otras clases, la mezcla se reparte entre agua y diclorometano o acetato de etilo. Las dos fases se separan y la fase acuosa se neutraliza opcionalmente y después se extrae con diclorometano o acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usa como tal o se purifica adicionalmente por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del intermedio A056: Ácido 4-(4-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



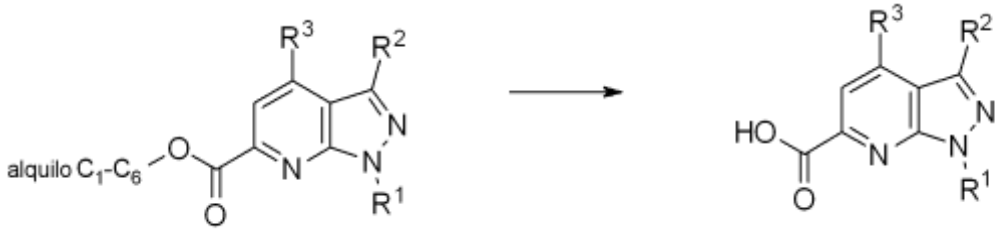
El Intermedio E018 (30.7g, 60.3 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/metanol (1/1; 1 l) e hidróxido sódico 2 N (109 ml, 218 mmol) en agua se añadió a TA. La solución se agitó durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida y la mezcla resultante se diluyó con agua (300 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 N (110 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del intermedio A285: ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Se disolvió 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo (18.39 g, 38.8 mmol, E357) en una mezcla de tetrahidrofurano (100 ml), metanol (50 ml) y agua (100 ml). A esta mezcla se añadió hidrato de hidróxido de litio (4.89 g, 116 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl acuoso 6 M (6 ml) a un pH de 7. Después, a esto se añadió agua en porciones de 10 ml. Después de haber añadido un total de 200 ml de agua, se formó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a peso constante en un horno de vacío a 50 ºC durante 72 horas para dar 14.98 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.14 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.63 (s a, 4H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.83 – 1.68 (m, 5H), 1.63 – 1.48 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 460.2 $(M+H)^+$.

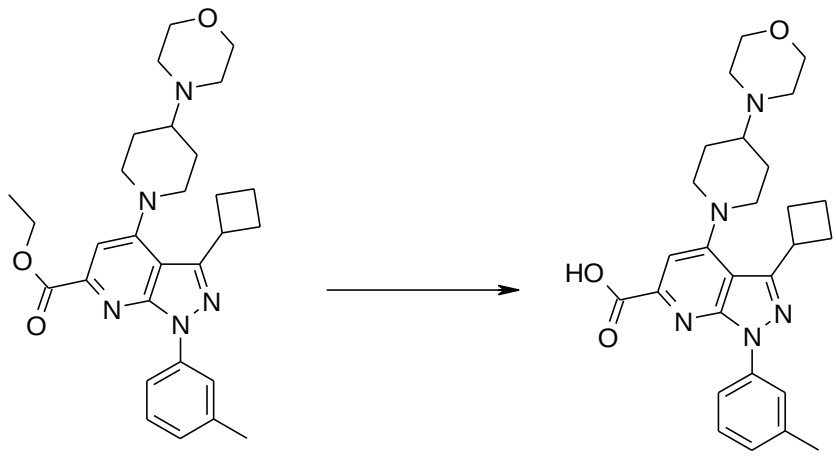
Método J1A: Síntesis de ácidos carboxílicos mediante saponificación de éster



Al intermedio de éster (1 equiv.) en THF o etanol o metanol o una mezcla de los disolventes citados a TA se añade hidróxido

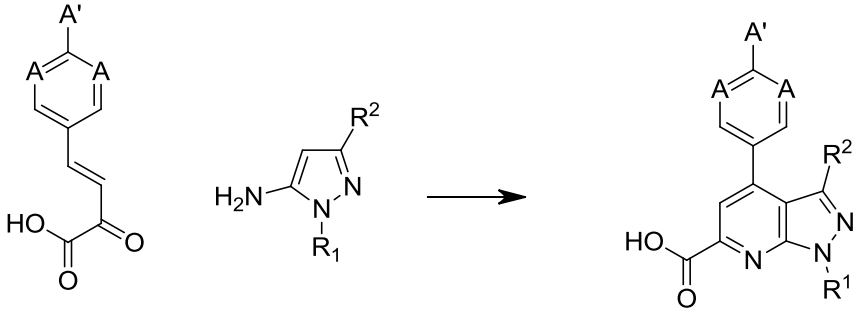
sódico acuoso 1 N o 2 N (de 1 a 10 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se observa una conversión completa. Puede añadirse hidróxido sódico para permitir la conversión completa del éster de partida. Los volátiles se retiran a presión reducida y la mezcla resultante se acidifica con HCl acuoso 1 N o 2 N. Si se obtiene una suspensión filtrable, el precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del , que se usa como tal o se purifica adicionalmente por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. En otros casos, la mezcla se reparte entre un tampón fosfato (pH 6.2) y diclorometano o cloroformo o una mezcla de diclorometano/isopropanol. Las fases orgánicas se separan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica adicionalmente por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

*Síntesis ilustrativa de A318a: ácido 3-ciclobutil-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico*



Se disolvió éster E395 (40 mg, 80 µmol) en una mezcla de THF/etanol (1/1; 6 ml) y se añadió hidróxido sódico 1 N (0.5 ml, 500 µmol) en agua a TA. La solución se agitó durante 4 horas. Se añadieron HCl acuoso 1 N (0.5 ml, 500 µmol) y un tampón fosfato (pH 6.2). El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Método J2: Síntesis de ácidos

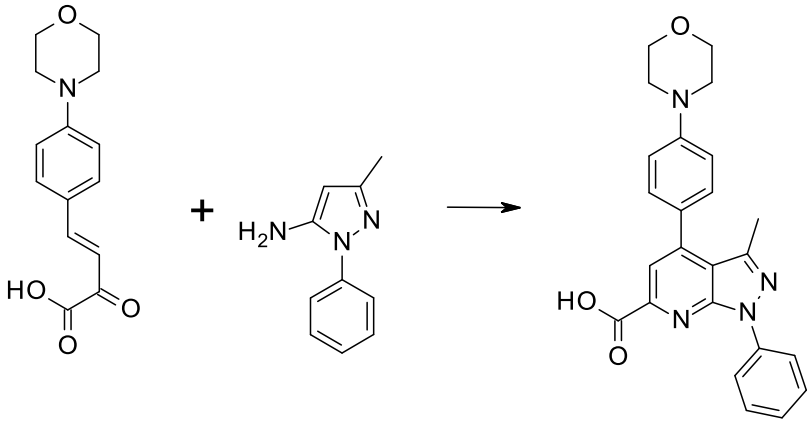


A es N o CH

A' es R^e o L^1-G^{3C} como se describe en el Compendio

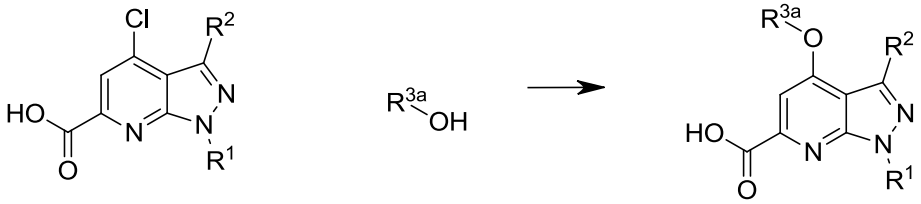
El piruvato de alquilideno (1 a 1.5 equiv.) y el aminopirazol (de 1 a 1.5 equiv.) en ácido acético se agitan al aire a temperaturas que varían de TA a reflujo durante 1 h a varios días. Como alternativa, el piruvato de alquilideno (1 a 1.5 equiv.) y el aminopirazol (1 a 1.5 equiv.) en DMF o ácido acético se calientan en irradiación de microondas a 150 ºC durante 20 minutos a 2 h, seguido de agitación al aire en un matraz abierto a temperaturas que varían de TA a 90 ºC durante 1 h a varios días con o sin disolución de la mezcla de reacción con una gran cantidad de etanol o metanol. Después, la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con disolventes y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por precipitación, por HPLC preparativa o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Como alternativa, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar una mezcla en bruto que se usa como tal o se purifica adicionalmente por precipitación, por HPLC preparativa o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del intermedio A002: ácido 3-metil-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Se introdujeron ALP01 (261 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (CAS 1131-18-6, 173mg, 1 mmol, 1 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió DMF (2 ml) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 150 ºC durante 1 h. Después de enfriar a TA, el vial se abrió, se diluyó con una gran cantidad de etanol y se agitó vigorosamente al aire a TA durante una noche. La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Método J3: Sustitución nucleófila en el núcleo central con alcoholes

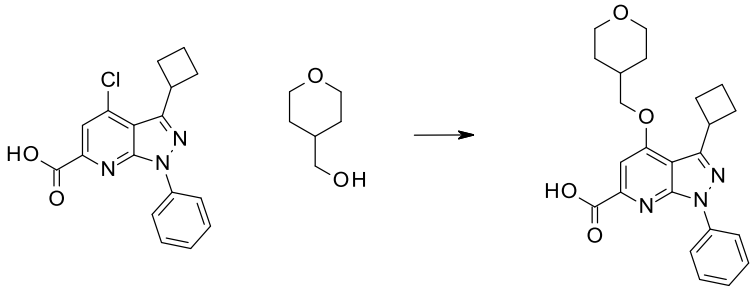


A una solución de alcohol (3.0 equiv.) en THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno a TA se añade hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (6.0 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añade el intermedio de

cloruro de arilo HP (1.0 equiv.), la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calienta a reflujo durante 1 h a 24 h. La mezcla de reacción se enfría a 0 ºC, se diluye con heptano, se inactiva con agua y se acidifica con HCl 2 N (6.0 equiv.). Los volátiles se retiran al vacío. El residuo acuoso resultante se filtra y el sólido se lava con agua y con una mezcla 1/1 de heptano/Et_2O y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Como alternativa, el residuo acuoso se diluye con diclorometano. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

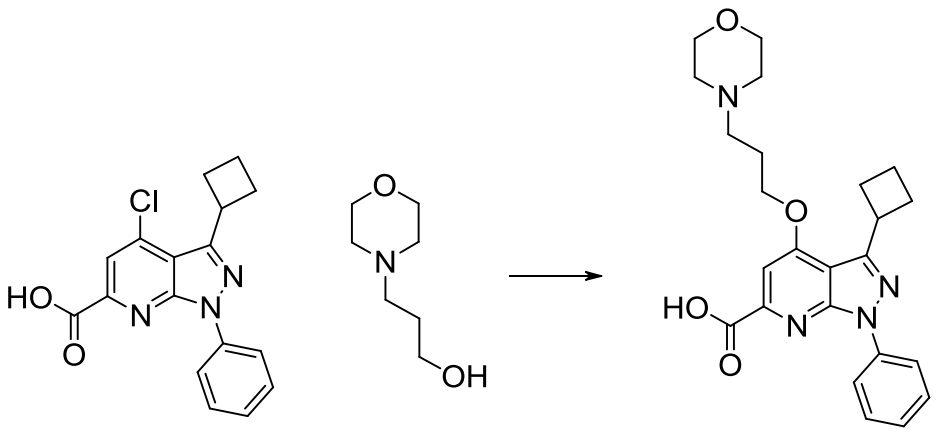
Como alternativa, a una solución de alcohol (2.0 equiv.) en DMF anhidra se añade *terc*-butóxido potásico 1 M (3-4 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante varios minutos. Después, se añade el intermedio de arilo cloruro HP (1.0 equiv.) y después la mezcla de reacción se calienta a 40-60 ºC durante 1 h a 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto puede precipitarse en un disolvente apropiado o purificarse cromatográficamente.

Síntesis ilustrativa del intermedio A148: ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



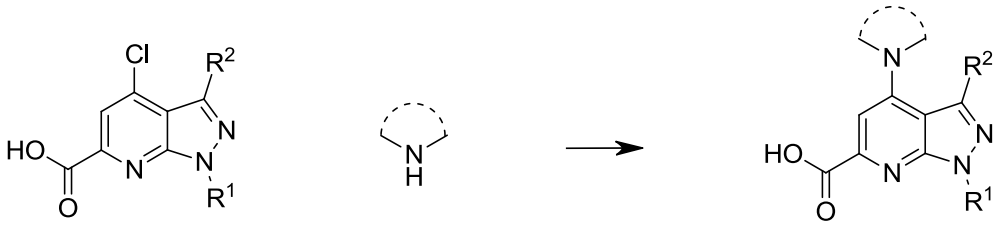
A una solución de tetrahidropiran-4-ilmetanol (CAS: 14774-37-9, 54 mg, 0.457 mmol, 3.0 equiv.) en THF anhidro (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (37 mg, 0.915 mmol, 6.0 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió HP10 (50 mg, 0.152 mmol, 1.0 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se diluyó con heptano (1 ml), se inactivó con agua (1 ml) y se acidificó con HCl 2 N (0.46 ml, 6.0 equiv.). Los volátiles se retiraron al vacío. La suspensión acuosa resultante se diluyó con una mezcla heptano/Et_2O: 1/1 (1 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua y con una mezcla 1/1 de heptano/Et_2O y se secó al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema eluyente: DCM/(DCM/MeOH/AcOH/H_2O: 90/10/1/1) gradiente de 100/0 a 90/10) para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del intermedio A173: ácido 3-ciclobutil-4-(3-morfolinopropoxi)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



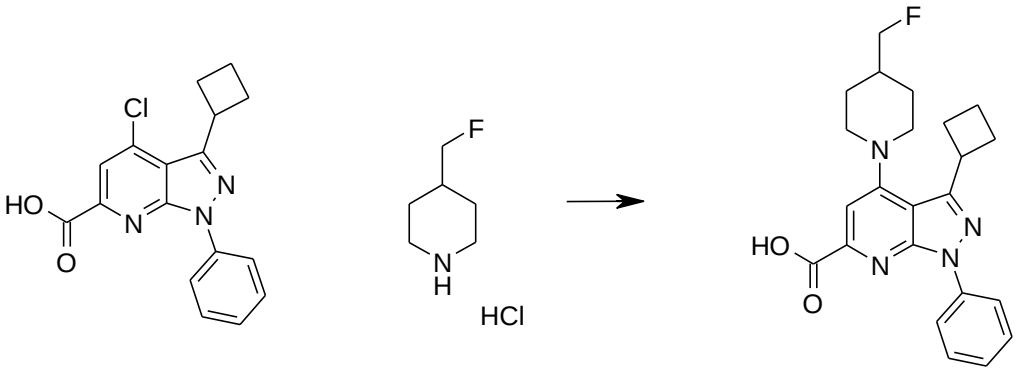
Se disolvió 3-morfolinopropan-1-ol (73 mg, 0.50 mmol) en DMF anhidra (830 µl), se trató con KOtBu 1 M en THF (830 µl, 0.83 mmol), se agitó tres minutos, se trató adicionalmente con el intermedio HP10 (82 mg, 0.25 mmol) y se calentó a 50 ºC durante aproximadamente una hora. Se añadió más DMF (570 µl) y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con MeCN y se filtró con un enjuague de MeCN. Los sólidos recogidos se mezclaron con ácido acético en DMSO y se diluyeron con agua para precipitar sólidos, que se recogieron por filtración, se aclararon con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (65 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38-8.28 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 4H), 2.57-2.35 (m, 10H), 2.15-1.89 (m, 4H).

Método J4: Acoplamiento de Buchwald en el núcleo central



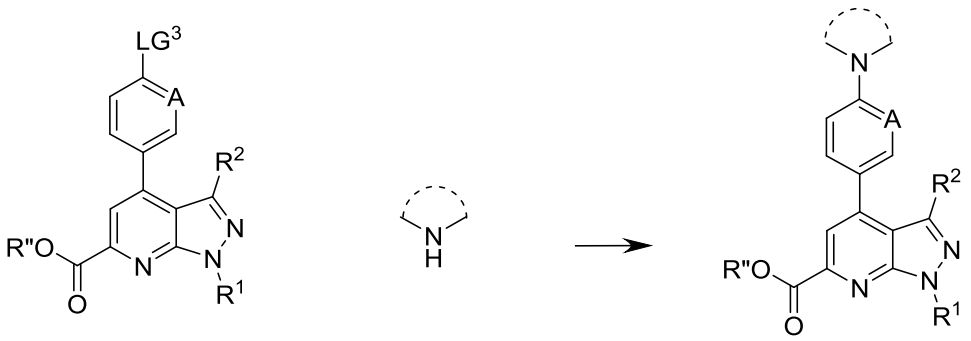
A una solución desgasificada del intermedio de cloruro de arilo HP (1.0 equiv.) y la amina en forma de la base libre o sal clorhidrato (1.5 equiv.) en THF anhidro a TA en una atmósfera de nitrógeno en un vial cerrado herméticamente se añade XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.), seguido de LiHMDS 1 N en THF (de 3 a 5 equiv.). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno y el vial se cierra herméticamente. La mezcla de reacción se agita a 100 ºC durante 1 h a 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfría y los volátiles se retiran al vacío. El residuo resultante se recoge en diclorometano y agua y se acidifican con ácido acético. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del intermedio A216: ácido 3-ciclobutil-4-[4-(fluorometil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A una solución desgasificada de HP10 (64 mg, 0.194 mmol, 1.0 equiv.) y clorhidrato de 4-(fluorometil)piperidina (CAS 259143-04-9, 45mg, 0.292 mmol, 1.5 equiv.) en THF anhidro (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno en un vial cerrado herméticamente se añadió XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 14 mg, 0.019 mmol, 0.1 equiv.), seguido de LiHMDS 1 N en THF (0.97 ml, 0.97 mmol, 5.0 equiv.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano y agua y se acidificó con ácido acético. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 95/5 de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título.

Método J5: Acoplamiento de Buchwald en el enlazador de arilo



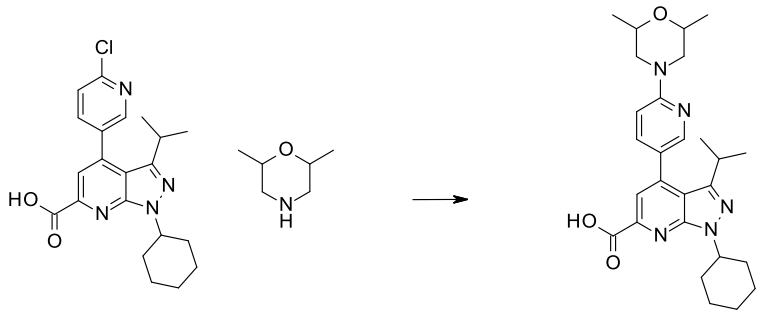
R" = H o alquilo C_1-C_6

A = N o CH

LG^3 = Cl o Br

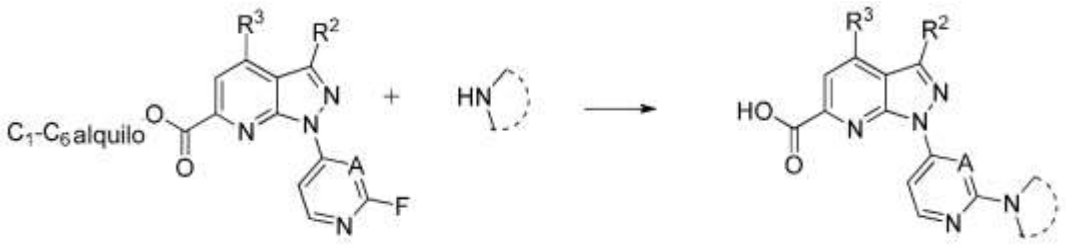
A una solución desgasificada de cloruro de piridilo (1.0 equiv.) y amina (1.5 equiv.) en THF anhidro a TA en una atmósfera de nitrógeno se añade LiHMDS 1 N en THF (de 3 a 4.5 equiv.), seguido de XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h a 24 h. La mezcla se inactiva con ácido acético y se diluye con agua y diclorometano. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica adicionalmente por HPLC preparativa o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. La reacción de acoplamiento cruzado puede realizarse en un ácido o éster carboxílico. En algunos casos, un material de partida de éster se hidroliza de forma concomitante para dar el producto de ácido carboxílico correspondiente en las condiciones de reacción.

Síntesis ilustrativa del intermedio A065: ácido 1-ciclohexil-4-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A una solución desgasificada de A250 (75 mg, 0.188 mmol, 1.0 equiv.) y 2,6-dimetilmorfolina (CAS 141-91-3, 32 µl, 0.26 mmol, 1.5 equiv.) en THF anhidro (0.7 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió LiHMDS 1 N en THF (765 µl, 0.765 mmol, 4.5 equiv.), seguido de XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 12.5 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con AcOH y se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema eluyente: diclorometano/metanol, gradiente de 100/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título.

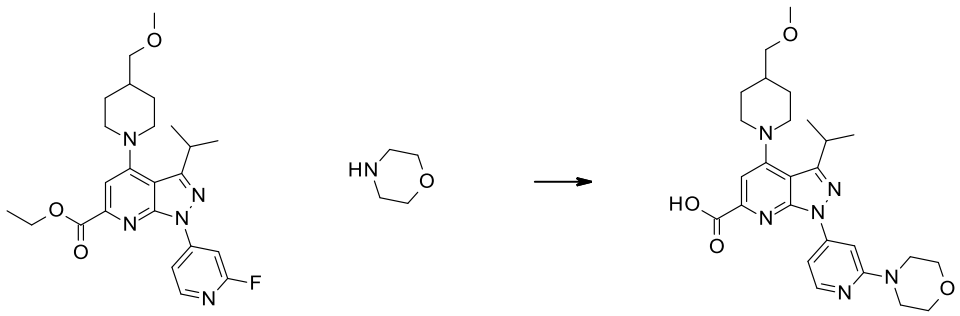
Método J6: Sustitución nucleófila en la parte de R^1



A = N o CH

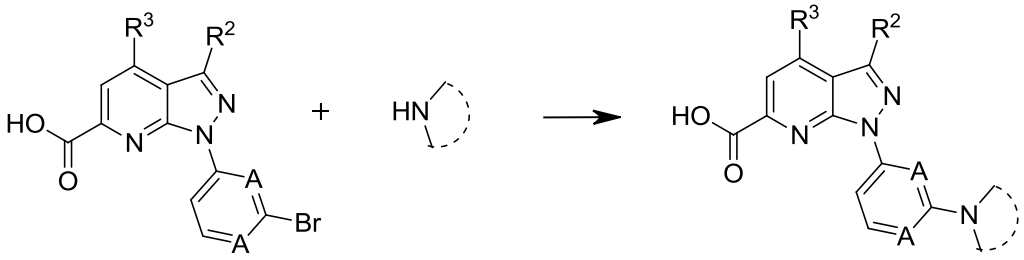
A la fluoropiridina intermedia (1.0 equiv.) en DMSO anhidro se añade la amina (de 2.0 a 10.0 equiv.) y K_2CO_3 (de 3.0 a 10 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 100 ºC durante una noche. Si la reacción no se completa, se añaden más amina (de 2.0 a 10 equiv.) y K_2CO_3 (de 0 a 10 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 100 ºC hasta que se finaliza la reacción. Después, la mezcla de reacción se enfría a TA, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del intermedio A179: ácido 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A E147 (144 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.) en DMSO anhidro (1.5 ml) se añadió morfolina (56 µl, 0.64 mmol, 2.0 equiv.) y K_2CO_3 (133 mg, 0.96 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante una noche. Se añadieron más morfolina (56 µl, 0.64 mmol, 2.0 equiv.) y K_2CO_3 (133 mg, 0.96 mmol, 3.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 24 h. Después, se añadió de nuevo más morfolina (56 µl, 0.64 mmol, 2.0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (sistema eluyente: diclorometano/metanol, gradiente de 100/0 a 95/5 con 0.1 % de AcOH) para proporcionar el compuesto del título.

Método J7: Acoplamiento de Buchwald en el halógeno de fenilo o heteroarilo

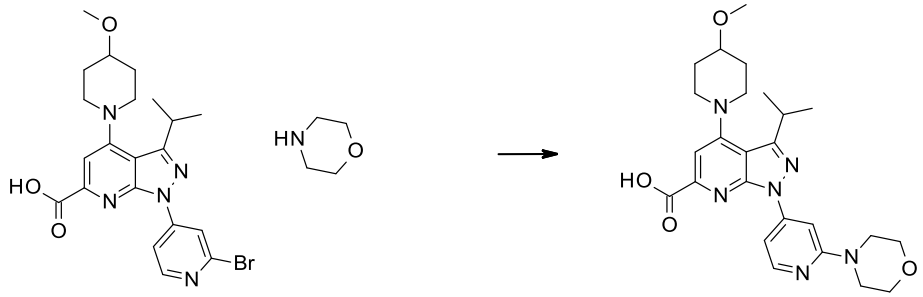


A = CH, N

A una solución desgasificada del intermedio de bromuro aromático (1.0 equiv.) y la amina en forma de la base libre o sal clorhidrato (de 1.5 a 2 equiv.) en THF anhidro a TA, en atmósfera de nitrógeno, en un vial cerrado herméticamente se añade XPhos Pd G1

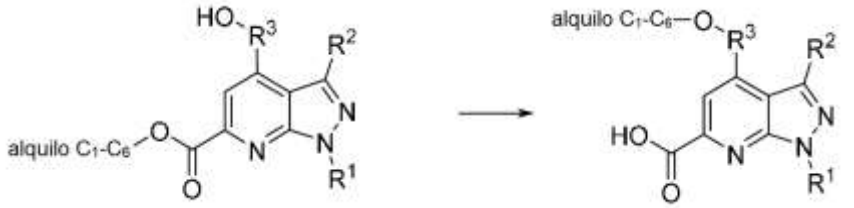
(CAS 1028206-56-5, 0.1 equiv.), seguido de LiHMDS 1 N en THF (de 3 a 5 equiv.). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno y el vial se cierra herméticamente. La mezcla de reacción se agita a una temperatura que varía de TA a 100 ºC durante 1 h a 3 h. Si la reacción no se completa, se añaden más amina (de 1.0 a 3.0 equiv.), LiHMDS (de 1.5 a 6.0 equiv.) y XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, de 0.05 a 0.2 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se purga de nuevo con nitrógeno y el vial se cierra herméticamente. La mezcla de reacción se agita a una temperatura que varía de TA a 100 ºC durante 1 h a 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfría y los volátiles se retiran al vacío. El residuo resultante se recoge en diclorometano y agua y se acidifican con ácido acético. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del intermedio A212: ácido 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

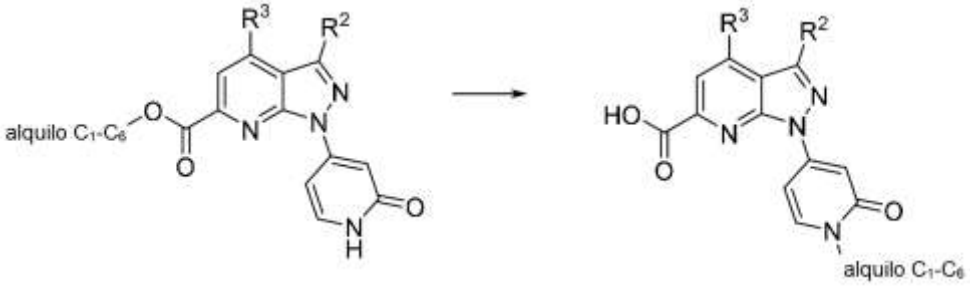


A una solución desgasificada de A257 (22 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv.) y morfolina (6 µl, 0.069 mmol, 1.5 equiv.) en THF anhidro (1 ml) a TA, en una atmósfera de nitrógeno, en un vial cerrado herméticamente se añadió XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 3 mg, 0.0046 mmol, 0.1 equiv.), seguido de LiHMDS 1 N en THF (138 µl, 0.138 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 1.5 h. Se añadieron más morfolina (12 µl, 0.138 mmol, 3.0 equiv.), LiHMDS 1 N en THF (276 µl, 0.276 mmol, 6.0 equiv.) y XPhos Pd G1 (CAS 1028206-56-5, 6 mg, 0.0092 mmol, 0.2 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano y agua y se acidificó con ácido acético. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/ metanol con 0.1 % de AcOH) para proporcionar el compuesto del título.

Método J8: Metilación y saponificación en tándem

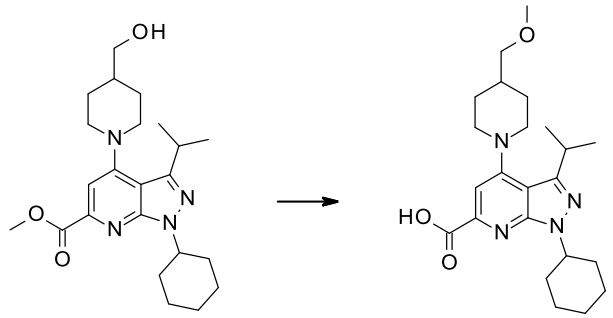


o



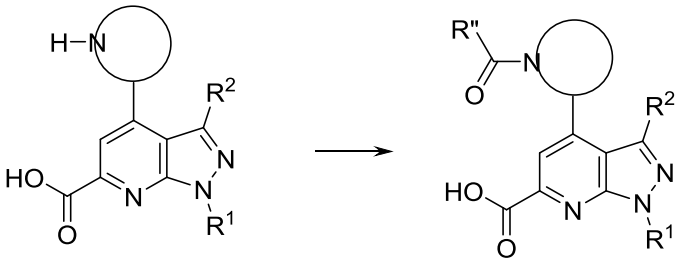
Se añade NaH al 60 % en aceite mineral (6.0 equiv.) a una solución de un éster/alcohol o un 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo/éster (1 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se agita a TA durante 5 minutos y se añadió un haluro de alquilo C_1-C_6 (6.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1-24 horas y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el éter/ácido carboxílico o el 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo/ácido carboxílico.

Síntesis ilustrativa del intermedio A162: ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

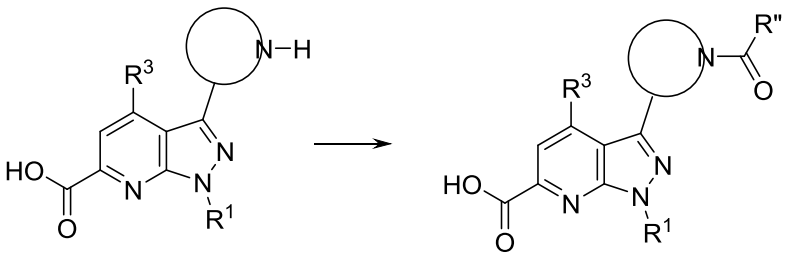


Se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (24 mg, 0.60 mmol, 6.0 equiv.) a una solución de E134 (42 mg, 0.10 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos y se añadió yoduro de metilo (0.037 ml, 0.60 mmol, 6.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para dar el compuesto del título.

Método J9: formación de amida o carbamato a partir de una amina



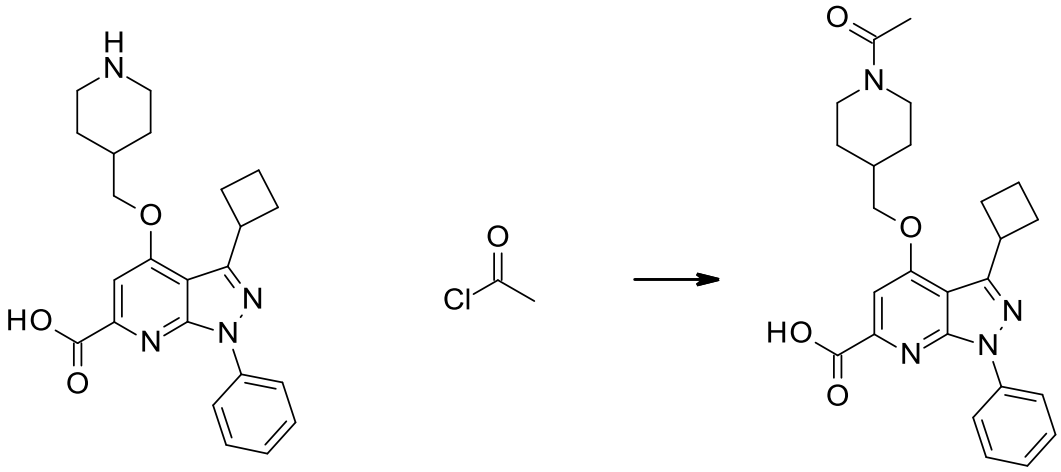
o



R" = alquilo C_1-C_6 u O-alquilo C_1-C_6

Una amina heterocíclica en las posiciones R^2 o R^3 puede hacerse reaccionar con un cloruro de ácido o cloroformiato disuelto en disolventes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano o DMF a 0 ºC a temperatura ambiente durante 0.5-4 horas en presencia de una base de amina terciaria o una base de carbonato inorgánica. La mezcla de reacción se trata extractivamente y/o se purifica cromatográficamente por cromatografía ultrarrápida o por HPLC preparativa.

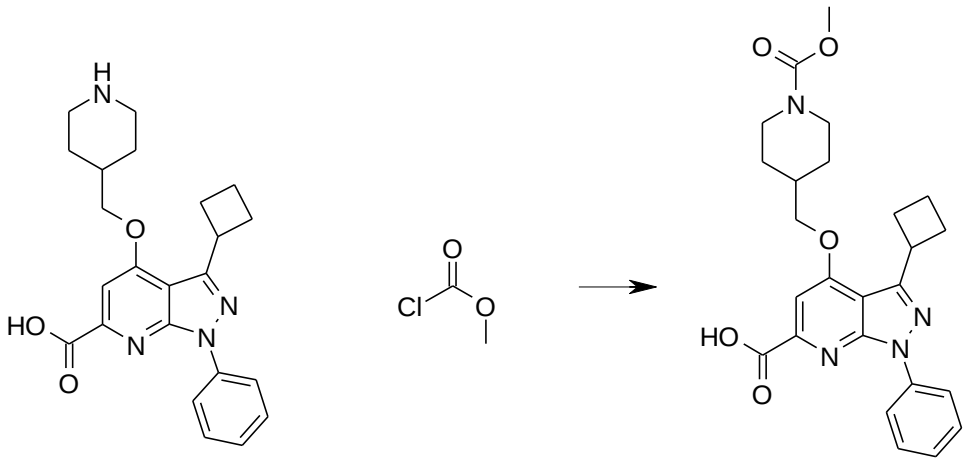
Síntesis ilustrativa del intermedio A225: ácido 4-[(1-acetil-4-piperidil)metoxi]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A A261 en forma de una sal de ácido trifluoroacético (0.43g, 0.83 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (0.69 ml, 4.98 mmol, 6 equiv.), seguido de cloruro de acetilo (CAS 75-36-5, 119 µl, 1.66 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase

acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema eluyente: gradiente de 100/0 a 95/5 de diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título.

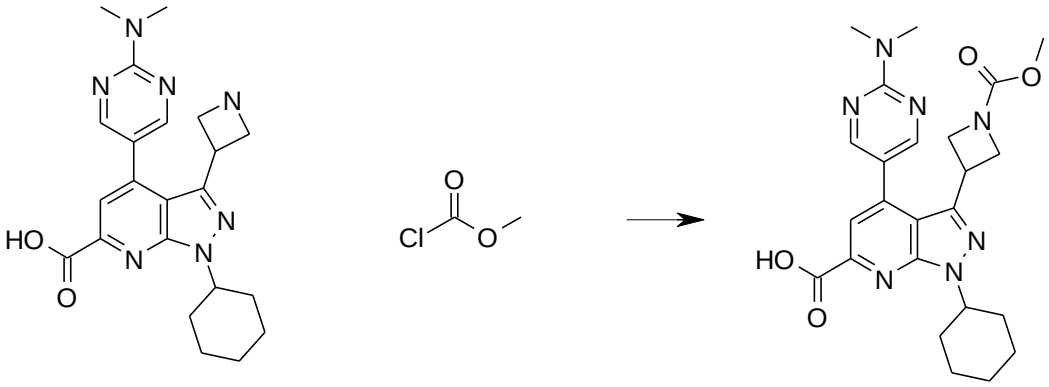
Síntesis ilustrativa del intermedio A237: ácido 3-ciclobutil-4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A A261 en forma de una sal de ácido trifluoroacético (0.43g, 0.83 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 ºC se añadió trietilamina (0.69 ml, 4.98 mmol, 6 equiv.), seguido de cloroformiato de metilo (CAS: 79-22-1, 128 µl, 1.66 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante

se recogió en una mezcla de THF (1.5 ml), metanol (1.5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0.17 ml) y se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y se acidificó con HCl 1 M (0.34 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó como tal.

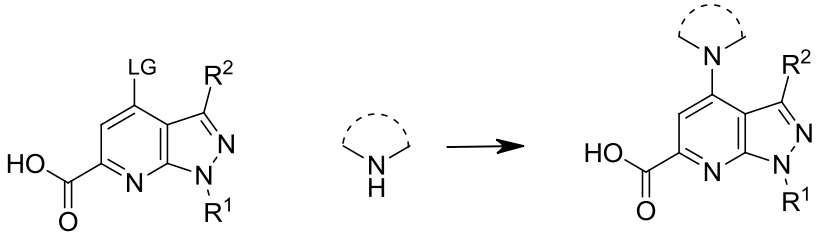
Síntesis ilustrativa del intermedio A249: ácido 1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-3-(1-metoxicarbonilazetidin-3-il)pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Se añadieron diisopropiletilamina (0.55 ml, 3.12 mmol, 6.0 equiv.) y DMAP (13 mg, 0.104 mmol, 0.2 equiv.) a una solución de A248 (220 mg, 0.52 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (2 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió cloroformiato de metilo (CAS: 79-22-1, 81 µl, 0.104 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica

combinada se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

Método J10: Sustitución nucleófila en el núcleo central con aminas

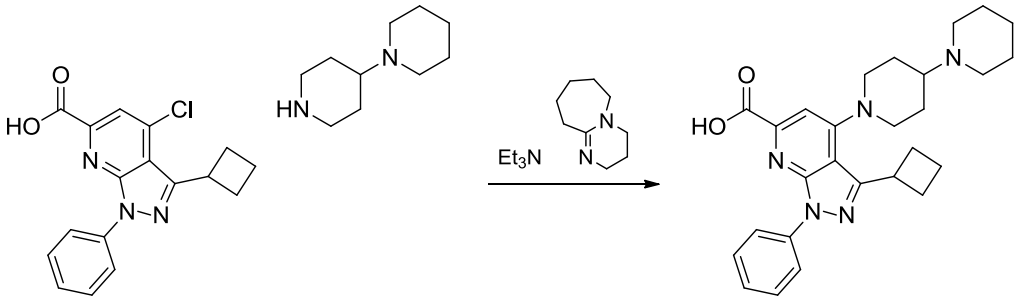


LG = Cl, OTf

Una mezcla del intermedio de cloruro o triflato HP (1.0 equiv.), la amina en forma de la base libre o sal clorhidrato (de 1 a 10 equiv.) y DIPEA (de 1 a 15 equiv.) en acetonitrilo anhidro y DMSO o *N*,*N*-dimetilacetamida en un tubo cerrado herméticamente o un matraz de fondo redondo se calienta a una temperatura que varía de 50 a 130 ºC durante 1 h a varios días (hasta 8 días). La mezcla de reacción se enfría a TA. El residuo resultante se purifica por precipitación o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, o como alternativa, se reparte entre diclorometano o acetato de etilo y agua. Después, las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo o diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran al vacío, y la mezcla en bruto resultante se usa como tal o se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Como alternativa, una mezcla del intermedio de cloruro o triflato HP (1.0 equiv.), la amina en forma de la base libre o sal clorhidrato (de 1 a 10 equiv.) y trietilamina (de 1 a 15 equiv.) en *N*,*N*-dimetilacetamida se calienta con irradiación de microondas a una temperatura que varía de 130 a 150 ºC durante 5 a 20 min. Se añadió DBU (1 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta de nuevo con irradiación de microondas durante 1 a 4 horas a 130 a 150 ºC Después de la refrigeración, los sólidos se recogen y después se precipitan en un disolvente, tal como acetonitrilo.

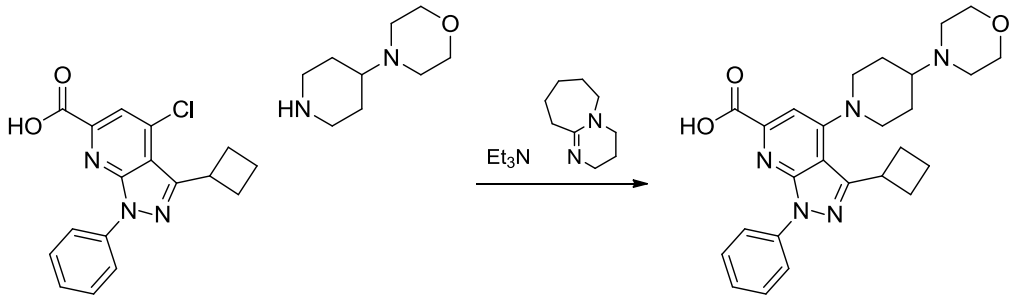
Síntesis ilustrativa del intermedio A081: ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Una suspensión del intermedio HP10 (328 mg, 1.0 mmol), 1,4'-bipiperidina (253 mg, 1.50 mmol) y trietilamina (350 µl, 2.5 mmol) en DMA anhidra (800 µl) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage® Initiator a 150 ºC durante quince minutos. Se añadió DBU (180 µl, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 ºC durante una hora y 45 minutos, se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (8 ml) y se lavó con 1:2 de EtOAc/MTBE. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico acuoso 3 M (400 µl) para precipitar el producto, que se recogió por filtración,

se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (423 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 120 °C) δ ppm 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.02 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.56-2.41 (m, 5H), 2.16-1.91 (m, 4H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H).

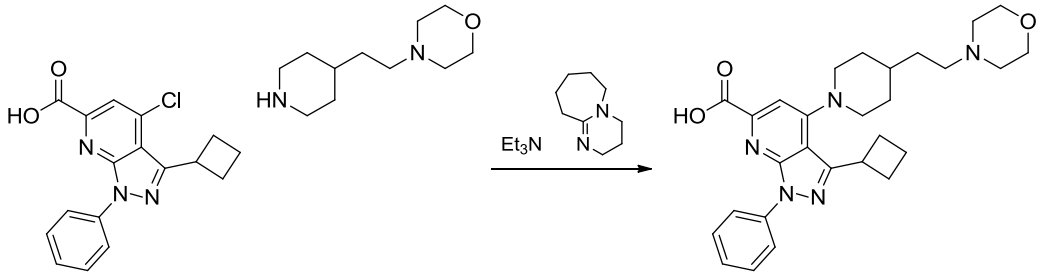
Síntesis ilustrativa del intermedio A268: ácido 3-ciclobutil-4-(4-morfolino-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Una suspensión del intermedio HP10 (230 mg, 0.70 mmol), 4-(piperidin-4-il)morfolina (177 mg, 1.05 mmol) y trietilamina (245 µl, 1.76 mmol) en DMA anhidra (600 µl) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage® Initiator a 140 ºC durante cinco minutos. Se añadió DBU (105 µl, 0.70 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 140 ºC durante tres horas, se llevó a temperatura ambiente y se filtró a través de una columna C18 (MeOH/H2O). El filtrado se concentró y los sólidos residuales se lavaron con EtOAc, se hirvieron en MeCN y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con acetonitrilo y se secó al vacío para dar el compuesto del título (305 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 90 °C) δ ppm 8.34-8.30 (m,

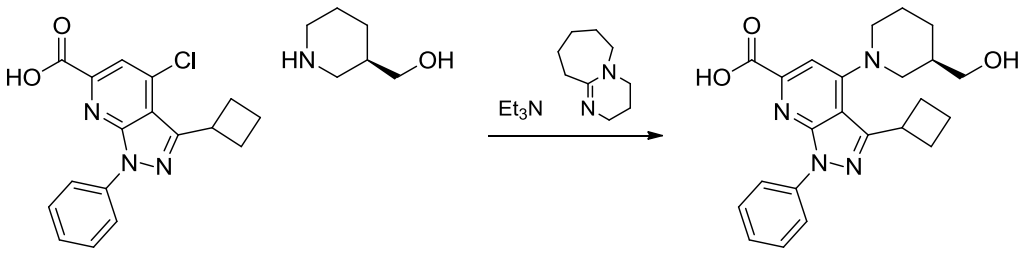
2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.00 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H).

Síntesis ilustrativa del intermedio A270: ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2-morfolinoetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



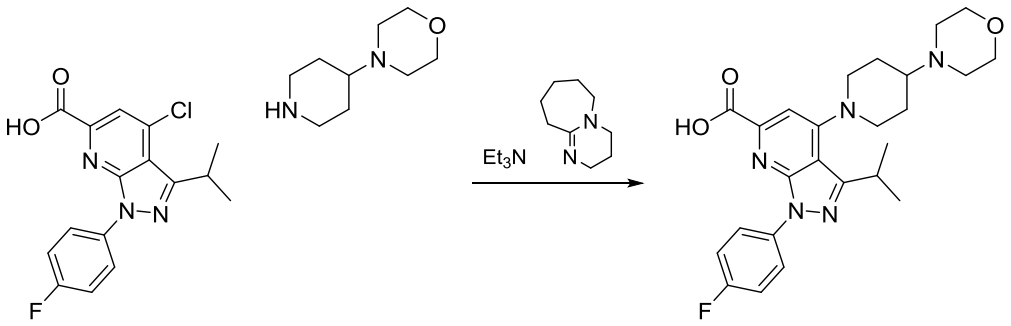
Una suspensión del intermedio HP10 (164 mg, 0.50 mmol), 4-(2-(piperidin-4-il)etil)morfolina (149 mg, 0.75 mmol) y trietilamina (175 µl, 1.26 mmol) en DMA anhidra (400 µl) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage® Initiator a 150 ºC durante quince minutos. Se añadió DBU (90 µl, 0.60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 150 ºC durante una hora, se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (8 ml) y se concentró. El residuo se suspendió en acetonitrilo y los sólidos se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (155 mg).

Síntesis ilustrativa del intermedio A284: ácido 3-ciclobutil-4-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



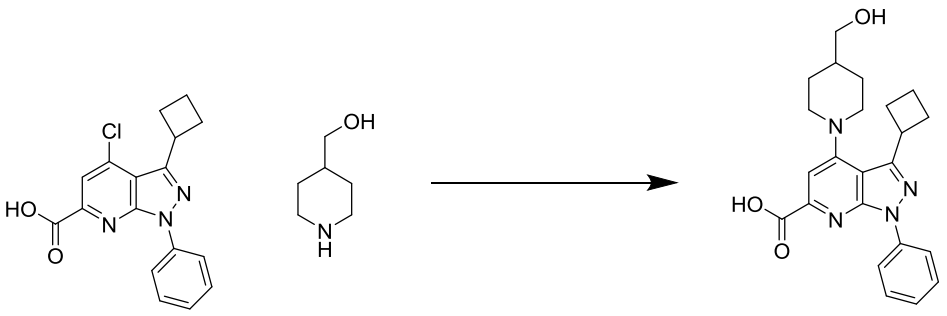
Una suspensión de ácido 4-cloro-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (HP10, 164 mg, 0.50 mmol), (*R*)-piperidin-3-ilmetanol (86 mg, 0.75 mmol) y trietilamina (175 µl, 1.26 mmol) en DMA anhidra (400 µl) se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante quince minutos. Se añadió DBU (90 µl, 0.60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el reactor a 150 ºC durante una hora, se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (8 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® T3 (30 mm × 100 mm) con un gradiente del 20 al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título (156 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.81 (tt, J = 8.5, 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.43-3.20 (m, 3H), 2.57-2.24 (m, 6H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 3H), 0.95-0.79 (m, 1H).

Síntesis ilustrativa del intermedio A408: ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



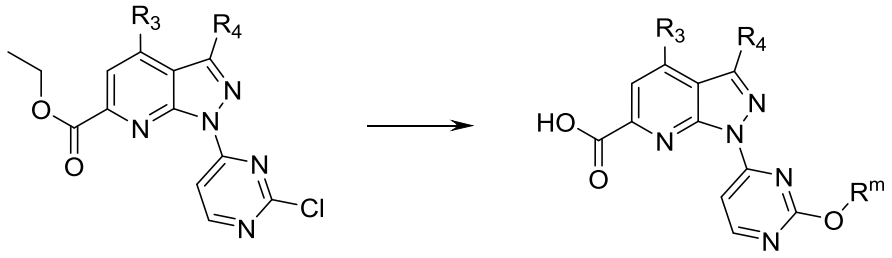
Una suspensión del ácido 4-cloro-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (267 mg, 0.80 mmol, HP11), 4-morfolinopiperidina (204 mg, 1.2 mmol) y trietilamina (280 µl, 2.0 mmol) en DMA anhidra (700 µl) se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante quince minutos. Se añadió DBU (145 µl, 0.96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 ºC dos horas, se llevó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (7 ml) y se lavó dos veces con 1:2 de EtOAc/MTBE. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico acuoso a pH 5 y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto A413: ácido 3-ciclobutil-4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



A una solución de HP10 (0.502 g, 1.532 mmol) y 4-piperidinametanol (0.441 g, 3.83 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (DMA, 1.5 ml) se añadió diisopropiletilamina (1.5 ml, 8.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó después a 150 ºC durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y HCl 1 N. La fracción orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5 %/DCM para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 1.60 (dtdd, J = 13.2, 10.0, 6.2, 3.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.87 – 2.12 (m, 3H), 2.36 (dtd, J = 11.8, 8.5, 3.1 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 2.76 – 2.96 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 2H), 3.94 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 7.24 – 7.33 (m, 2H), 7.47 – 7.58 (m, 2H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

Método J11: Sustitución nucleófila/saponificación en tándem

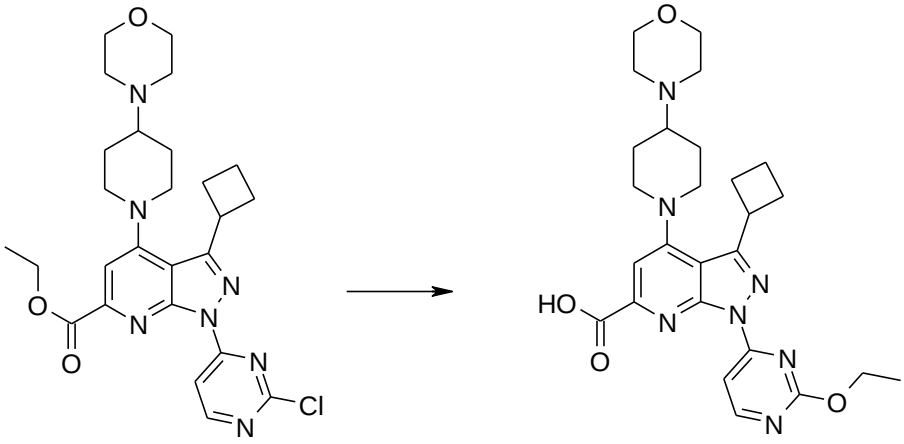


R^m: isopropilo, etilo

El éster intermedio (1 equiv.) se suspende en una mezcla del alcohol adecuado para la sustitución nucleófila y THF. Se añade NaOH 1 N (de 17 a 19 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a TA

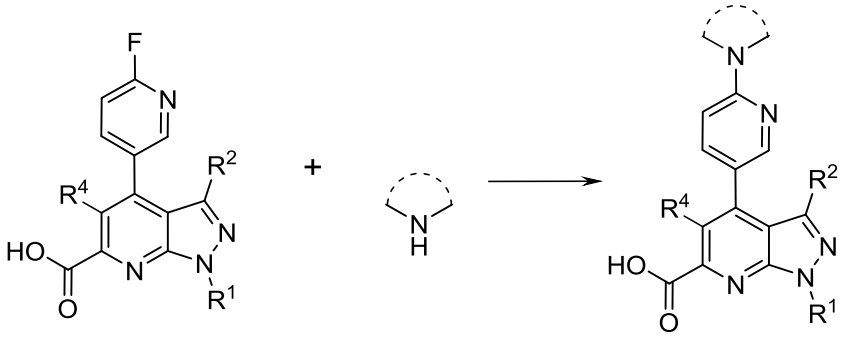
o 50 ºC hasta que se observa la conversión completa. Se añaden HCl 1 N (2 equiv.) y una solución de tampón fosfato (pH 6.2). La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo en bruto se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa de A343: ácido 3-ciclobutil-1-(2-etoxipirimidin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



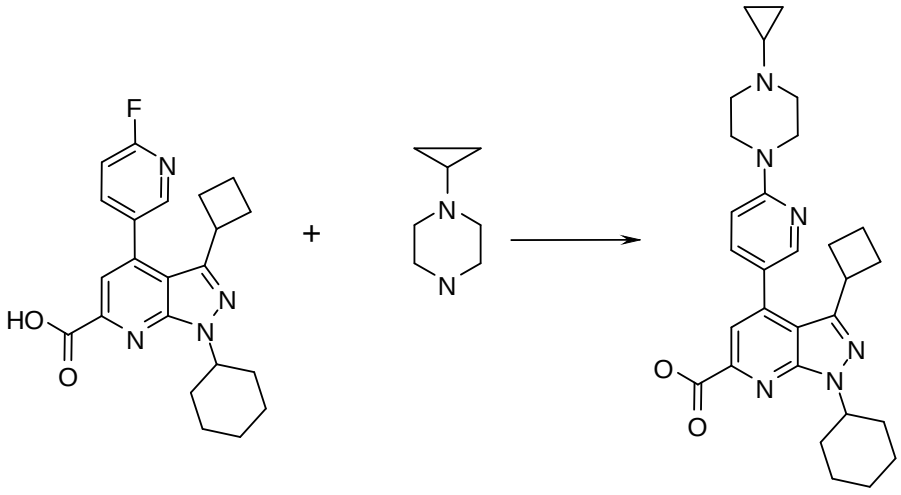
El éster intermedio E422 (30 mg, 57 µmol) se suspendió en una mezcla de etanol (8 ml) y THF (3 ml). Se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron HCl 1 N (1 ml, 1 mmol) y una solución de tampón fosfato (pH 6.2, 5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, A343.

Método J12: S_NAr en fluoropiridina



El ácido (6-fluoro-piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (1 equiv.) se calienta junto con la amina (1.05 equiv.) y DIPEA (1.25 equiv.) en NMP a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla se diluye con EtOAc y agua. El aislamiento de la capa orgánica y la concentración posterior produce el producto deseado.

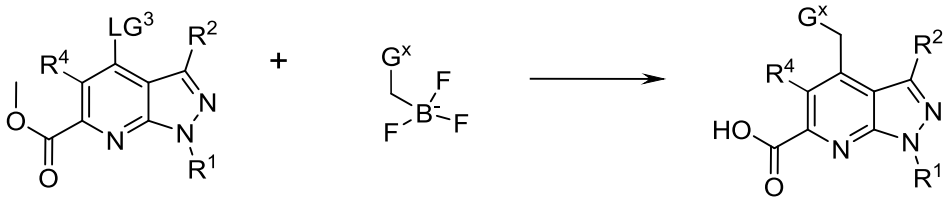
Síntesis ilustrativa del compuesto A405: Ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[6-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Se calentó ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-(6-fluoro-piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (200 mg, 0.51 mmol) junto con 1-ciclopropilpiperazina ([20327-23-5], 64 µl, 0.53 mmol) y DIPEA (110 µl, 0.64 mmol) en NMP (2 ml) a 100 ºC durante 18 horas. La

mezcla se diluyó con EtOAc y agua. El aislamiento de la capa orgánica y la posterior concentración produjeron el compuesto del título.

Método J13: Suzuki con sales de alquil-BF_3



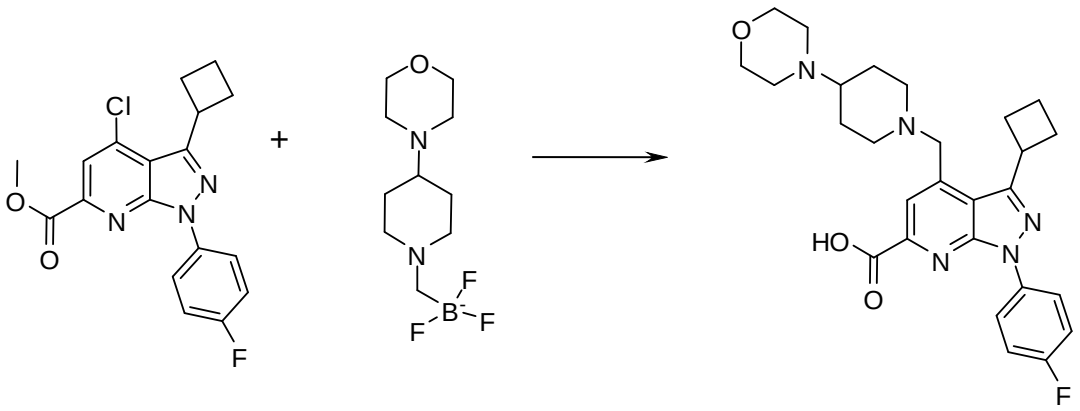
LG^3 es un grupo saliente adecuado para la reacción de acoplamiento

G^x es $-G^{3B}$ o $-G^{3B}-L^1-G^{3C}$

El haluro de arilo (1 equiv.) se mezcla junto con la sal de alquil-BF3 (1.5 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (CAS 95464-05-4, 0.05 equiv.) y Cs_2CO_3 (3 equiv.) en una mezcla de THF/H_2O (10/1). La mezcla se pone en una atmósfera N_2 y se calienta a 80 ºC durante una noche.

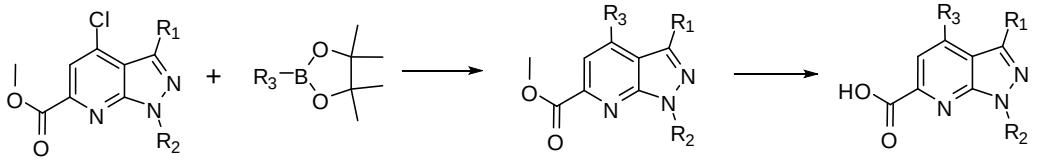
Si el método se realiza en un éster, el éster puede hidrolizarse posteriormente en el ácido mediante la adición de LiOH (2 equiv.) y calentamiento a 50 ºC. El compuesto del título se aísla acidificando con ácido cítrico hasta pH = 6 y extracción con EtOAc. La concentración, posiblemente seguido de purificación cromatográfica, da el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto A361: Ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluoro-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Se mezcló HP19 (352 mg, 0.98 mmol) junto con el trifluorido{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}borato potásico (426 mg, 1.47 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (CAS 95464-05-4, 40 mg, 0.05 mmol) y Cs_2CO_3 (959 mg, 2.94 mmol) en una mezcla de THF/H_2O (10/1, 5 ml). La mezcla se puso en una atmósfera de N_2 y se calentó a 80 ºC durante una noche. Después, se añadió LiOH (82 mg, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 50 ºC. El compuesto del título se aisló acidificando con ácido cítrico hasta pH = 6 y con extracción con EtOAc. La concentración, seguido de purificación cromatográfica preparativa automatizada, dio el compuesto del título.

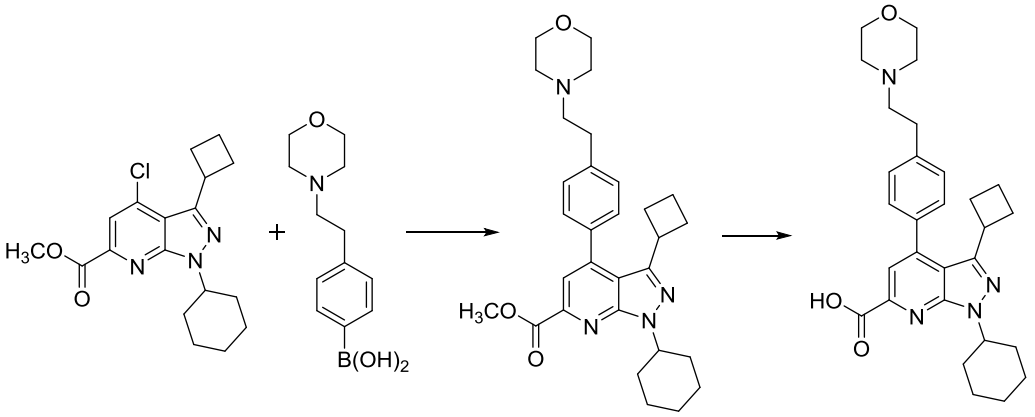
Método J14: Suzuki e hidrólisis posterior



El cloruro de arilo (1 equiv.) se mezcla con el éster borónico (o ácido) (1.5 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (CAS 95464-05-4, 0.1 equiv.) y DIPEA (3 equiv.) en una mezcla de agua/dioxano (1/2). La mezcla resultante se agita a 120 ºC durante 18 horas. Después, se añade LiOH (2 equiv.) y la mezcla se calienta a 40 ºC. Después de

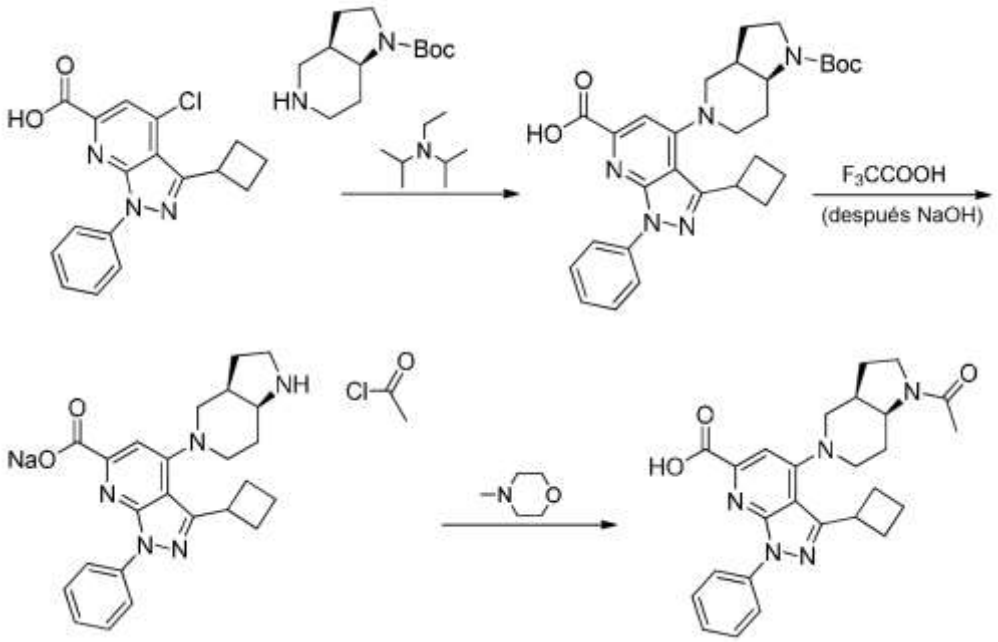
acidificar con una solución 2 M de HCl, la extracción con EtOAc da una fase orgánica que se concentra para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto A365: ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



El Intermedio HP25 (140 mg, 0.40 mmol), ácido 4-(2-morfolinoetil)fenilborónico (142 mg, 0.60 mmol, CAS N.º 1150114-55-8), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (33 mg, 0.04 mmol) y DIPEA (211 µl, 1.20 mmol) se calentaron a 120 ºC en una mezcla de agua y dioxano (3 ml, 1:2 de agua/dioxano). Después de agitar durante una noche, se añadió LiOH (34 mg, 0.81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40 ºC hasta que finalizó la hidrólisis. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Después de la separación, la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N y posteriormente se extrajo con DCM. La fase orgánica resultante se secó y se concentró para dar el compuesto del título.

Síntesis de A271: ácido 4-[(3aR,7aS)-1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: ácido rac-4-[(3aR,7aS)-1-(terc-butoxicarbonil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

El Intermedio HP10 (164 mg, 0.50 mmol), el *rac*-(3a*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (181 mg, 0.80 mmol, CAS N.º 848410-13-9) y diisopropiletilamina (175 µl, 1.0 mmol) se calentaron en DMSO (350 µl) a 120 ºC durante un día, se llevó a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y 2:1 de agua/salmuera (600 µl). La fase acuosa se separó y se extrajo tres veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se acidificaron con TFA, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre sílice (TFA al 0.1 % en 1:1 de EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (274 mg). ^{1}H RMN (501 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.94 2.27 (m, 6H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.95-

3.06 (m, 1H), 3.37-3.58 (m, 5H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.24-8.28 (m, 2H).

Etapa 2: rac-3-ciclobutil-4-[(3aR,7aS)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato sódico

Se disolvió ácido *rac*-4-[(3a*R*,7a*S*)-1-(*terc*-Butoxicarbonil)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (1.00 g, <1.9 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (8.0 ml), se trató con TFA (2.0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2, se trató con K_2HPO_4 acuoso y se basificó a pH 11+ con NaOH acuoso. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con MeOH al 10 %/CH_2Cl_2. La fase orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se pasó a través de una columna corta de Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título (452 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 1.69-1.77 (m, 1H), 1.98-2.21 (m, 5H), 2.40-2.66 (m, 6H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 8.35-8.38 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 418 $(M+H)^+$.

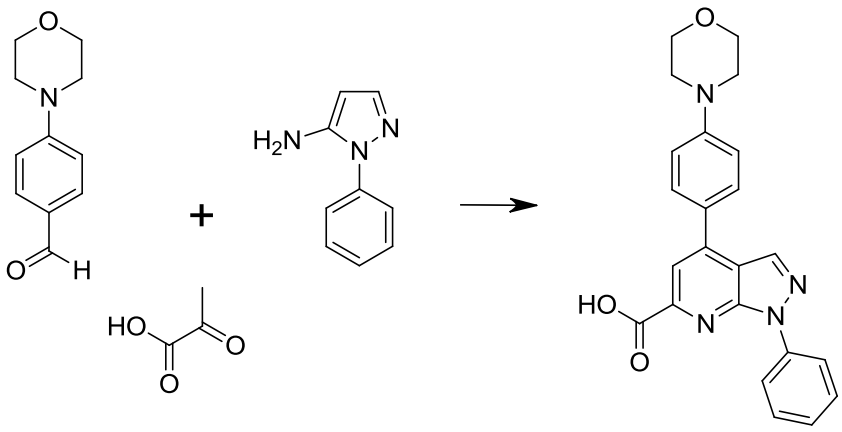
Etapa 3: ácido 4-[(3aR,7aS)-1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

Se suspendieron *rac*-3-ciclobutil-4-[(3a*R*,7a*S*)-octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato sódico (209 mg, 0.50 mmol) y *N*-metilmorfolina (220 µl, 2.0 mmol) en DMF (2.5 ml) y se enfriaron con un baño de agua enfriada con hielo.

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (50 µl, 0.70 mmol) en diclorometano (500 µl) y la mezcla se agitó durante dos minutos antes de retirarse el baño. La solución turbia se agitó treinta minutos más a temperatura ambiente antes de diluirse con EtOAc y de ponerse directamente sobre sílice para cromatografía (EtOAc, después MeOH del 0 al 20 %/MeCN, después TFA al 0.1 %/MeOH al 19.9 %/MeCN al 80 %) para dar ácido *rac*-4-[(3a*R*,7a*S*)-1-acetiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (236 mg).

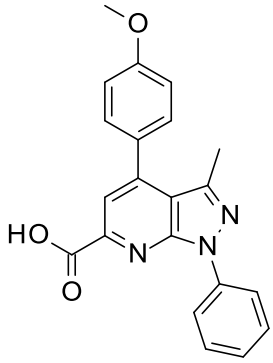
Después, el racemato se sometió a cromatografía preparativa de fluidos supercríticos ajustada para mantener una contrapresión máxima de 100 MPa usando una columna Chiralcel® OJ-H (21 x 250 mm) con la muestra a una concentración de 10 mg/ml en metanol usando metanol al 35 % en CO_2 a un caudal de 45 ml/minuto para proporcionar ambos enantiómeros por separado. El primer enantiómero eluido (tiempo de retención = 5.4 minutos) y el segundo enantiómero eluido (tiempo de retención = 7.4 minutos) como el compuesto del título (estereoquímica asignada arbitrariamente). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 120 °C) δ ppm 1.98 (s, 3H), 1.88-2.22 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 4H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.31-3.61 (m, 4H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 8.29-8.35 (m, 2H).

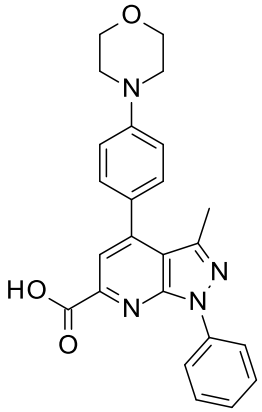
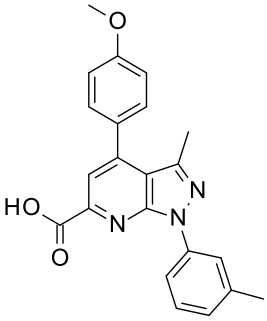
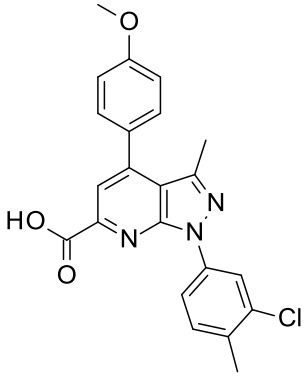
Síntesis de A222: ácido 4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

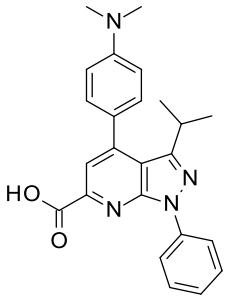
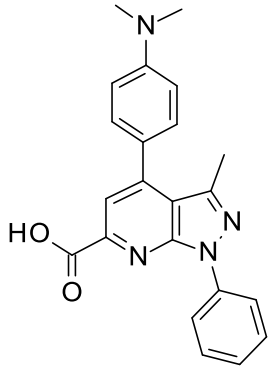
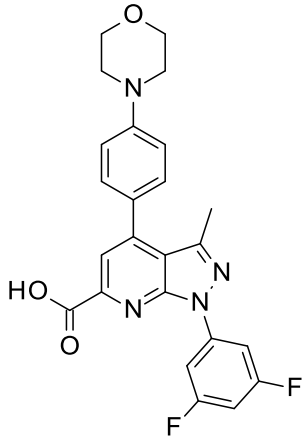


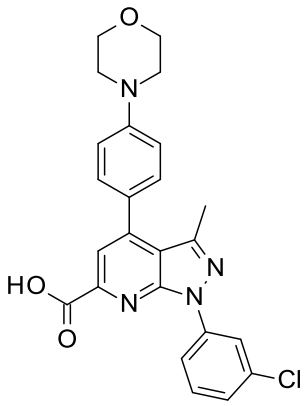
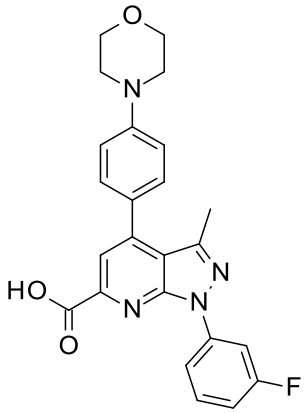
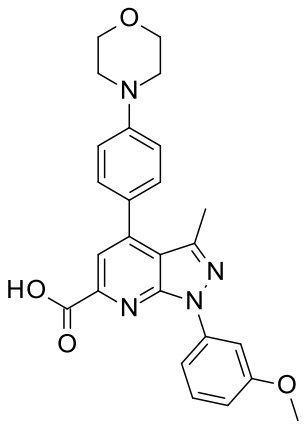
Se combinaron 4-(4-morfolinil)benzaldehído (CAS 1204-86-0, 241 mg, 1.26 mmol, 1 equiv.), ácido pirúvico (CAS 127-17-3, 88 µl, 1.26 mmol, 1 equiv.) y 5-amino-1-fenilpirazol (CAS 826-85-7, 200 mg, 1.26 mmol, 1 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió ácido acético (5 ml) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 160 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

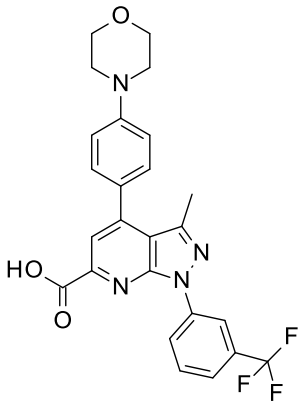
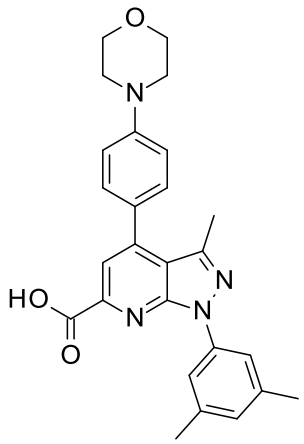
Tabla XIII. Lista de ácidos

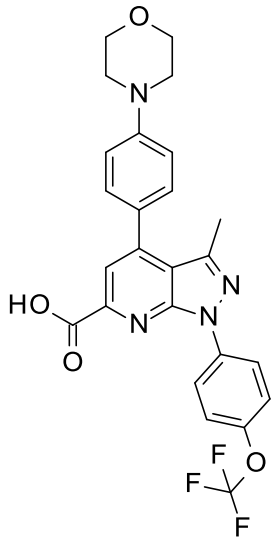
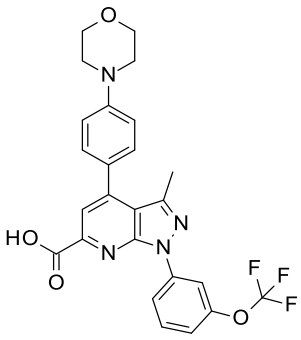
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A001		ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	/	926282-55-5	/	/

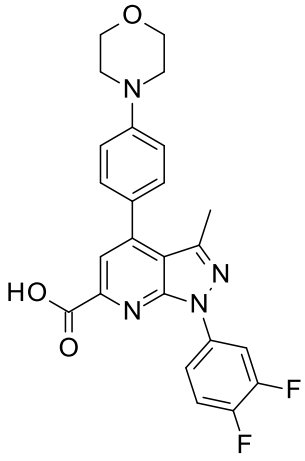
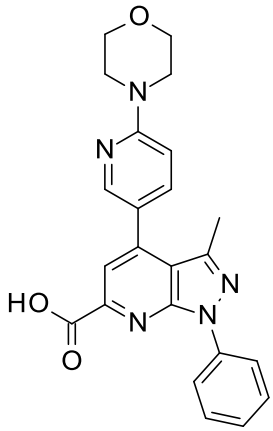
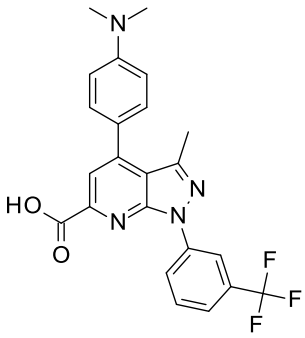
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A002		ácido 3-metil-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 1131-18-6	Ejemplo específico J2	414	415
A003		ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP06, 92721-83-0	J2	373	374
A004		ácido 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP06, 866472-29-9	J2	407	408

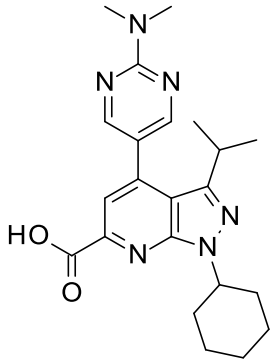
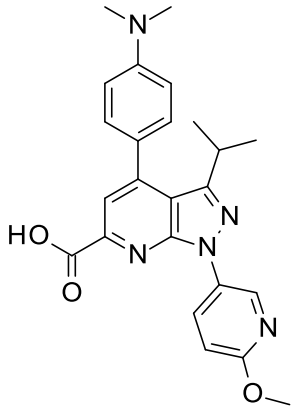
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A005		ácido 4-[4-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP02, AMP04	J2	400	401
A006		ácido 4-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E006	J1	372	373
A007		ácido 1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 1232796-65-4	J2	450	451

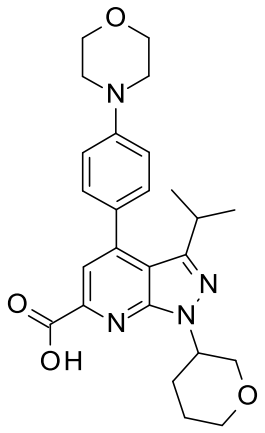
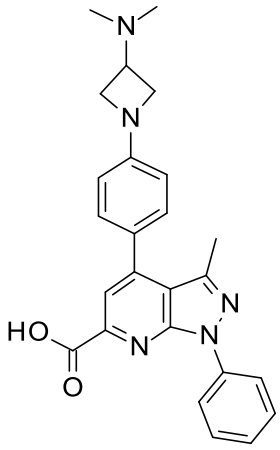
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A008		ácido 1-(3-clorofenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 40401-41-0	J2	448	449
A009		ácido 1-(3-fluorofenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 105438-45-7	J2	432	433
A010		ácido 1-(3-metoxifenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 92721-94-3	J2	444	445

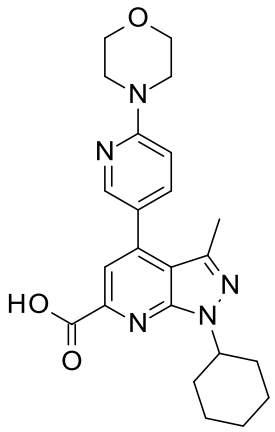
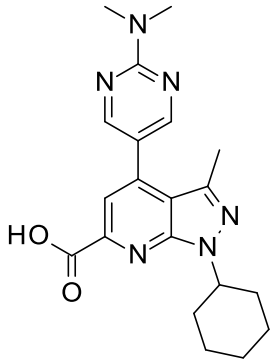
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A011		ácido 3-metil-4-(4-morfolinofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 345-07-3	J2	482	483
A012		ácido 1-(3,5-dimetilfenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 890010-89-6	J2	442	443

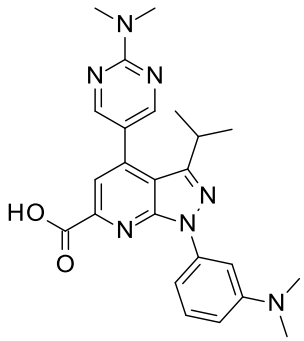
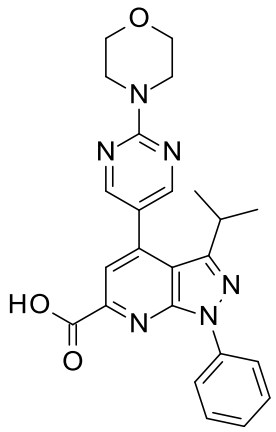
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A013		ácido 3-metil-4-(4-morfolinofenil)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 497141-59-0	J2	414	415
A014		ácido 3-metil-4-(4-morfolinofenil)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP01	J2	498	499

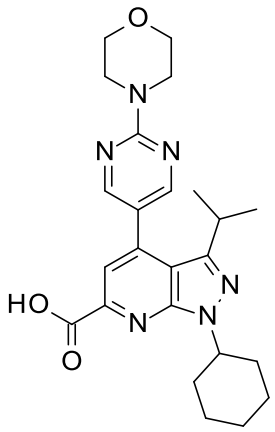
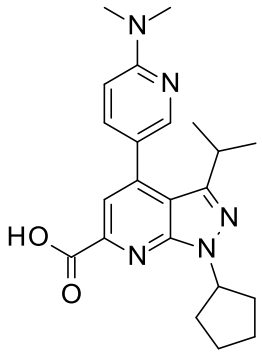
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A015		ácido 1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP02	J2	450	451
A016		ácido 3-metil-4-(6-morfolino-3-piridil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E009	J1	415	416
A017		ácido 4-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP02, 345-07-3	J2	440	441

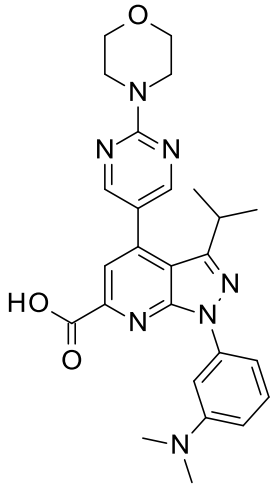
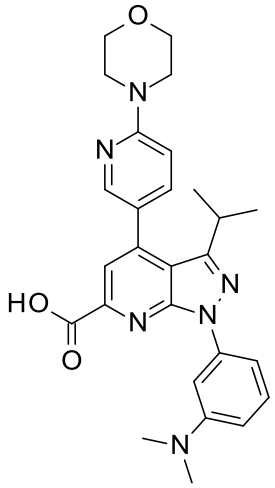
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A018		ácido ciclohexil-4-[2-(dimetilamino) pirimidin-5-il]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP03, AMP23	J2	408	409
A019		ácido 4-[4-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP02, AMP16	J2	431	432

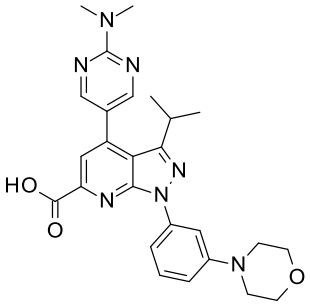
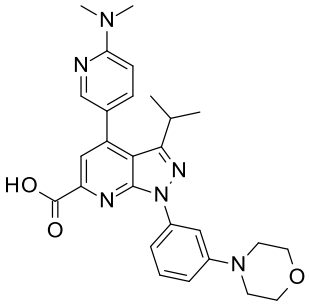
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A020		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP25	J2	450	451
A021		ácido 4-[4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E011	J1	427	428

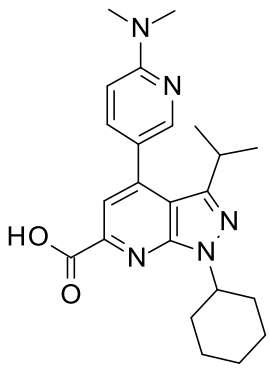
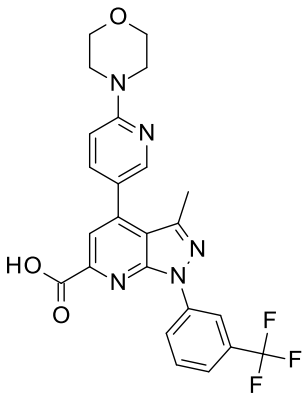
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A022		ácido 1-ciclohexil-3-metil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP05, 56547-82-1	J2	421	422
A023		ácido 1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP03, 56547-82-1	J2	380	381

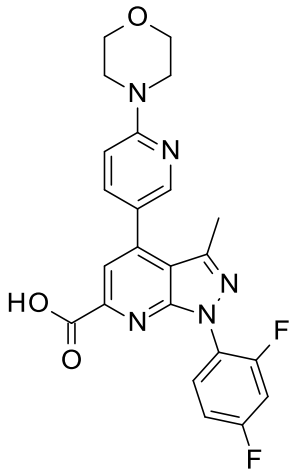
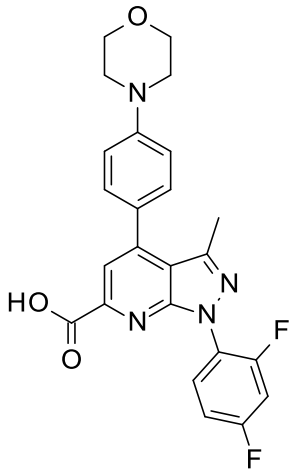
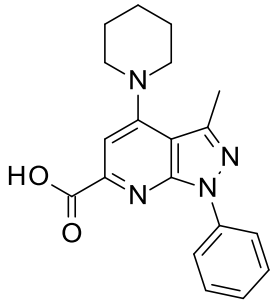
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A024		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-4-[2-(dimetilamino) pirimidin-5-il]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP03, AMP06	J2	445	446
A025		ácido 3-isopropil-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP04, AMP04	J2	444	445

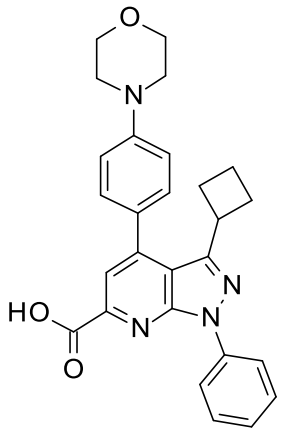
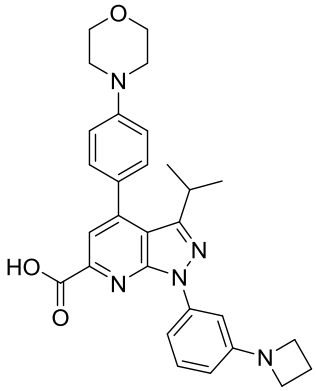
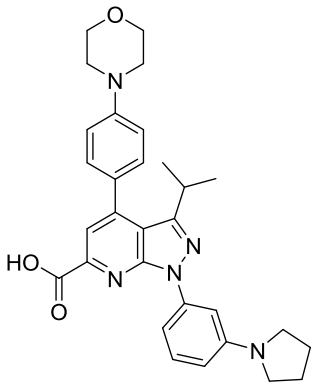
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A026		ácido 3-isopropil-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E003	J1	450	451
A027		ácido 1-ciclopentil-4-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP21, AMP26	J2	393	394

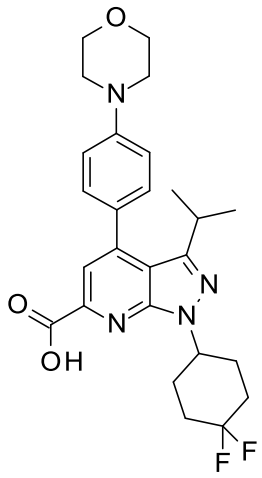
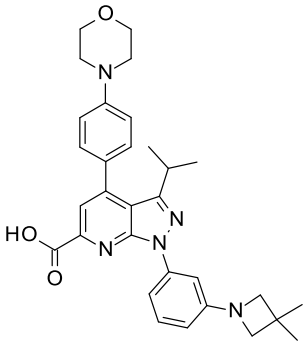
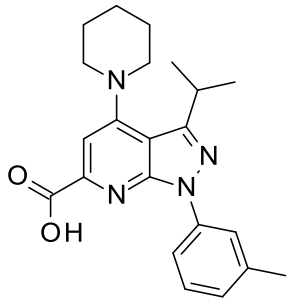
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A028		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-(2-morfolinopirimidin-5-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E016	J1	487	488
A029		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E015	J1	486	487

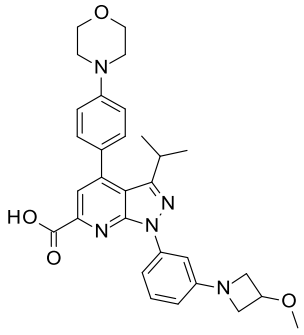
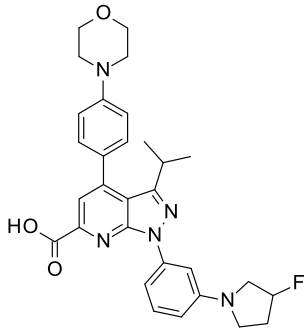
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A030		ácido 4-[2-(dimetilamino) pirimidin-5-il]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP03, AMP10	J2	487	488
A031		ácido 4-[6-(dimetilamino) -3-piridil]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP21, AMP10	J2	486	487

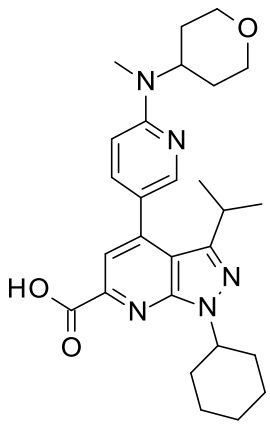
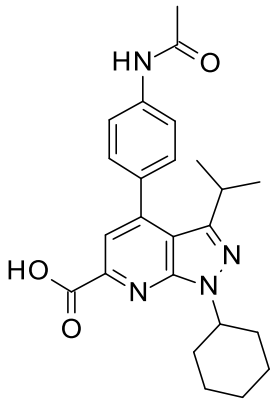
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A032		ácido 1-ciclohexil-4-[6-(dimetilamino)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP21, AMP23	J2	407	408
A033		ácido 3-metil-4-(6-morfolino-3-piridil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP05, 345-07-3	J2	483	484

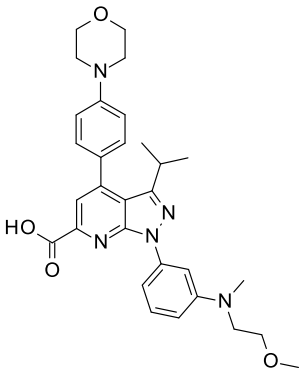
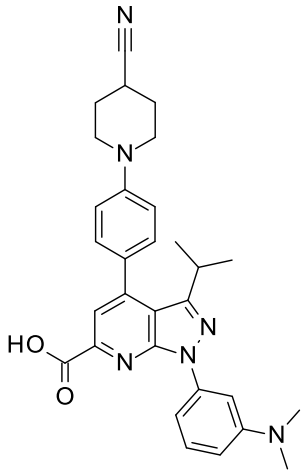
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A034		ácido 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP05, 380569-79-9	J2	451	452
A035		ácido 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 380569-79-9	J2	450	451
A036		ácido 3-metil-1-fenil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E004	J1	336	337

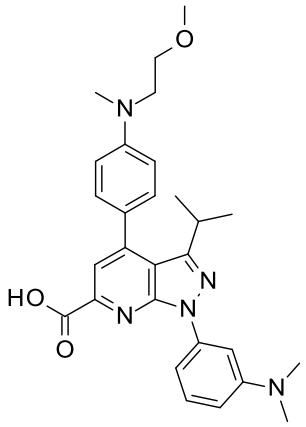
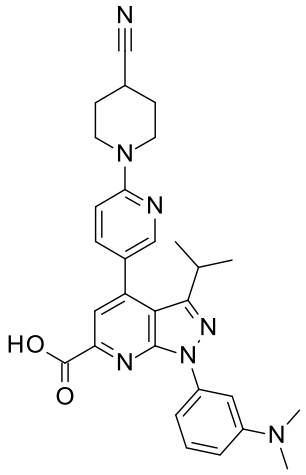
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A037		ácido 3-ciclobutil-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP29	J2	454	455
A038		ácido 1-[3-(azetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E002	J1	497	498
A039		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E005	J1	511	512

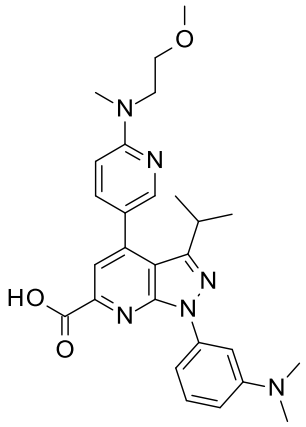
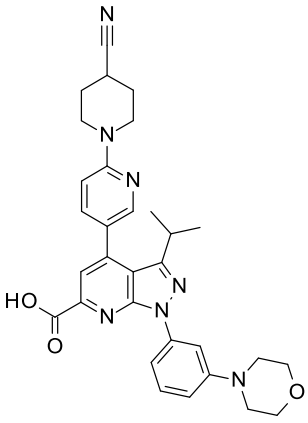
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A040		ácido 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP24	J2	484	485
A041		ácido 1-[3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E012	J1	525	526
A042		ácido 3-isopropil-1-(*m*-tolil)-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E039	J1	378	379

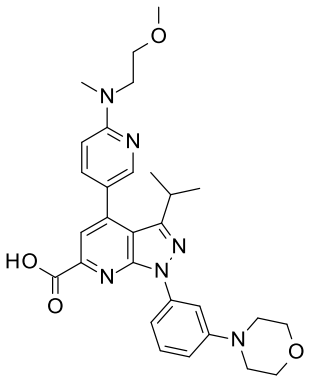
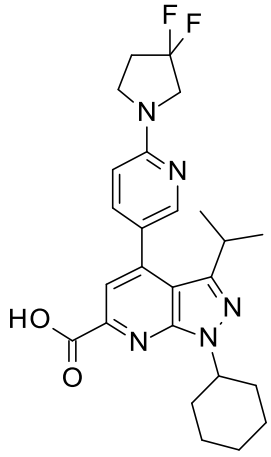
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A043		ácido 3-isopropil-1-[3-(3-metoxiazetidin-1-il)fenil]-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E008	J1	527	528
A044		ácido 1-[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E013	J1	529	530

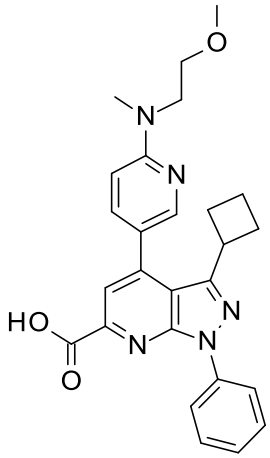
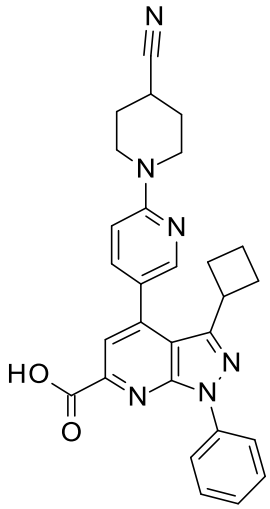
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A045		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E014	J1	477	478
A046		ácido 4-(4-acetamidofenil)-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E021	J1	420	421

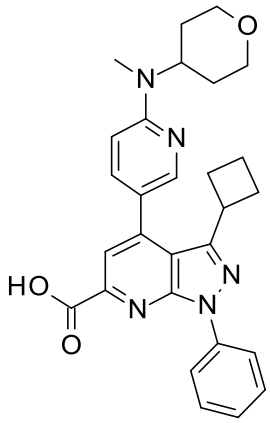
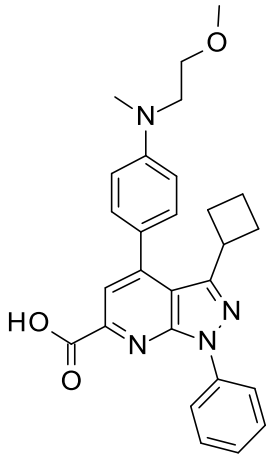
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A047		ácido 3-isopropil-1-[3-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A242	J7	529	530
A048		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E023	J1	508	509

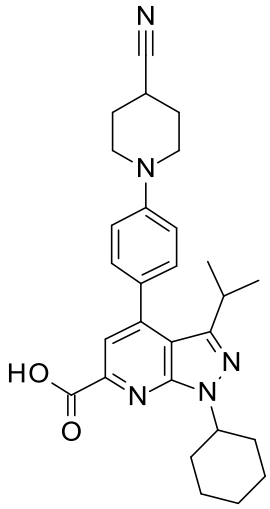
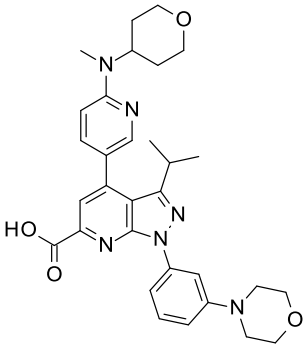
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A049		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil] pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E024	J1	487	488
A050		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E025	J1	509	510

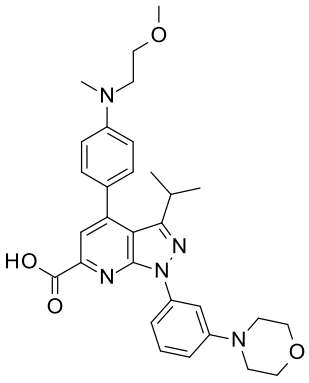
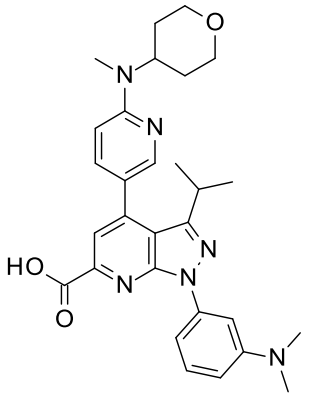
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A051		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E026	J1	488	489
A052		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E027	J1	551	552

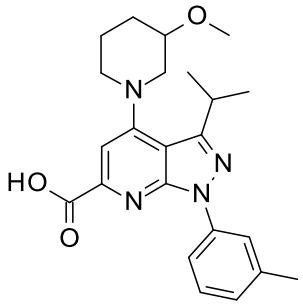
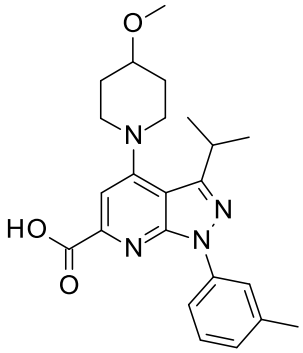
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A053		ácido 3-isopropil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E028	J1	530	531
A054		ácido 1-ciclohexil-4-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	469	470

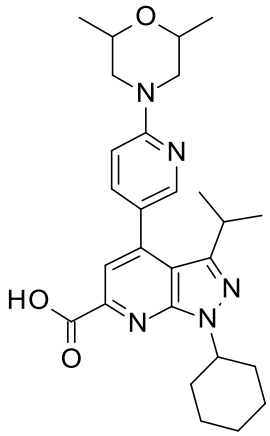
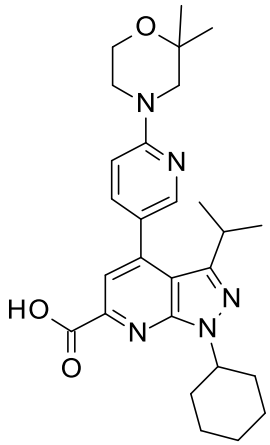
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A055		ácido 3-ciclobutil-4-[6-[2-metoxietil(metil)amino]-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E017	J1	457	458
A056		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E018	Ejemplo específico J1	478	479

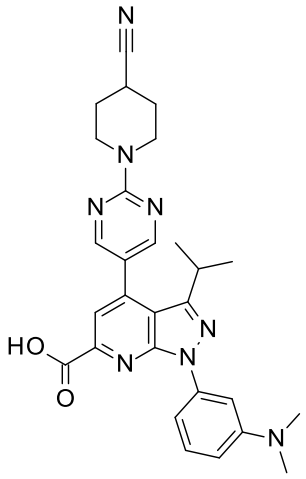
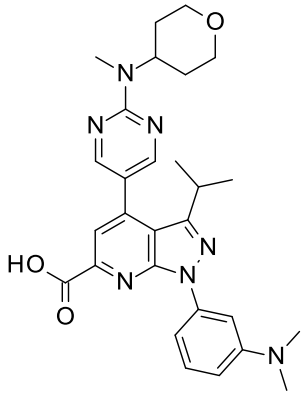
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A057		ácido 3-ciclobutil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E019	J1	483	484
A058		ácido 3-ciclobutil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E020	J1	456	457

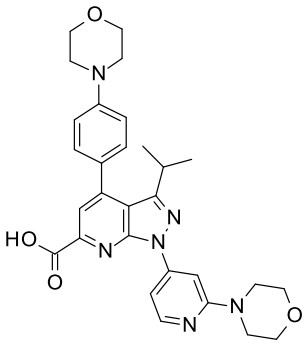
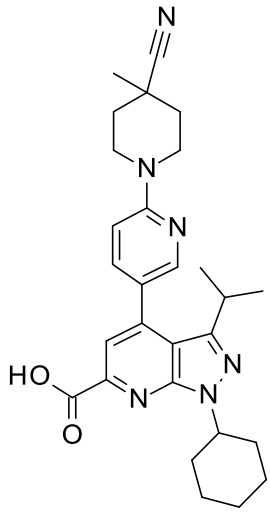
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A059		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E022	J1	471	472
A060		ácido 3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E029	J1	556	557

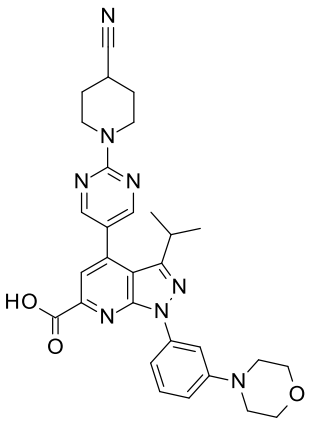
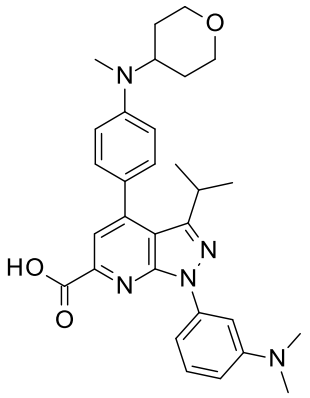
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A061		ácido 3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E030	J1	529	530
A062		ácido 1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E031	J1	514	515

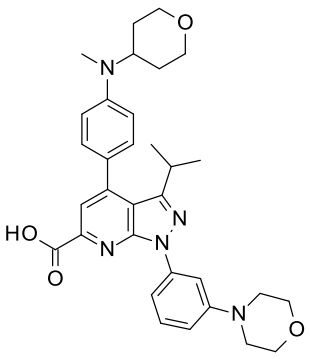
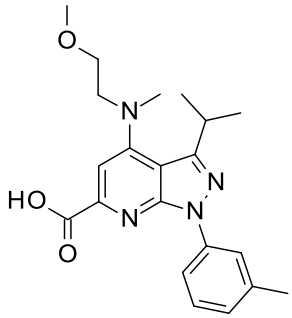
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A063		ácido 3-isopropil-4-(3-metoxi-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E088	J1	408	409
A064		ácido 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E048	J1	408	409

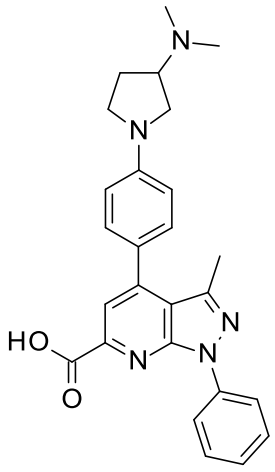
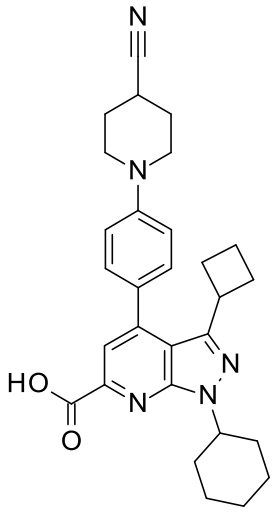
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A065		ácido 1-ciclohexil-4-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	Ejemplo específico J5	477	478
A066		ácido 1-ciclohexil-4-[6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	477	478

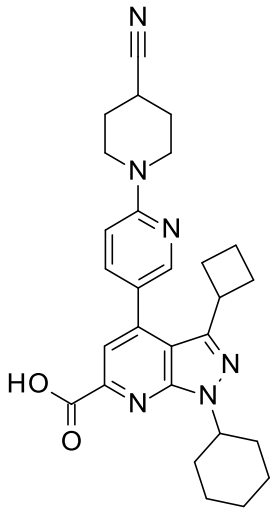
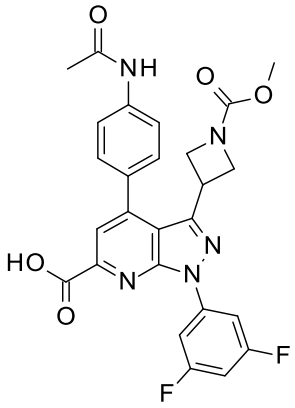
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A067		ácido 4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E034	J1	510	511
A068		ácido 1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E032	J1	515	516

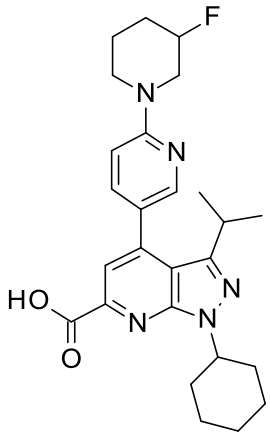
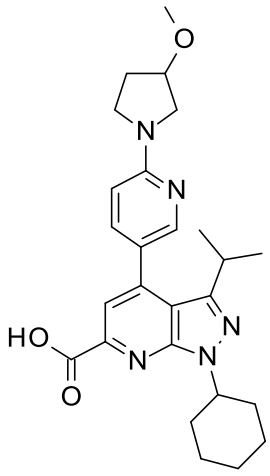
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A069		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E066	J1	528	529
A070		ácido 4-[6-(4-ciano-4-metil-1-piperidil)-3-piridil]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	486	487

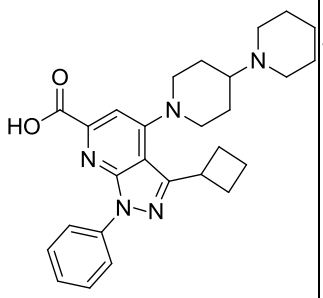
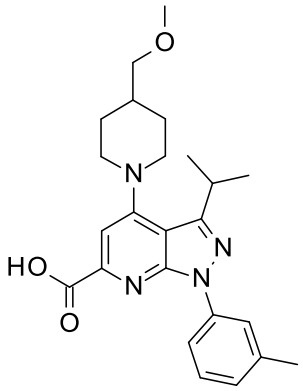
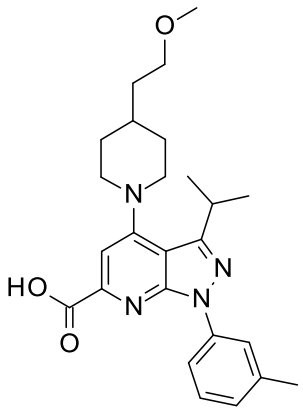
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A071		ácido 4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-3-isopropil-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E037	J1	552	553
A072		ácido 1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E035	J1	513	514

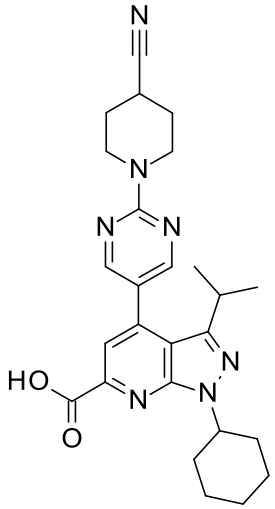
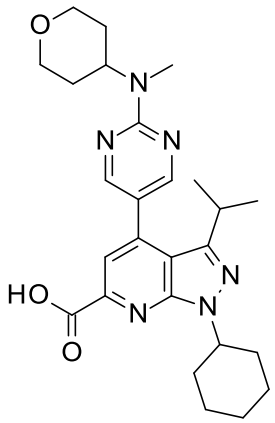
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A073		ácido 3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E036	J1	555	556
A074		ácido 3-isopropil-4-[2-metoxietil(metil)amino]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E094	J1	382	383

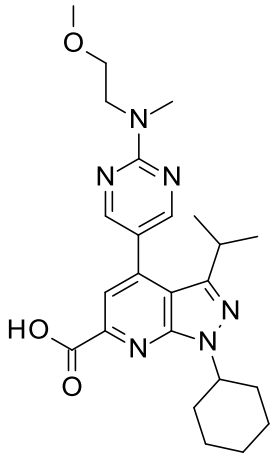
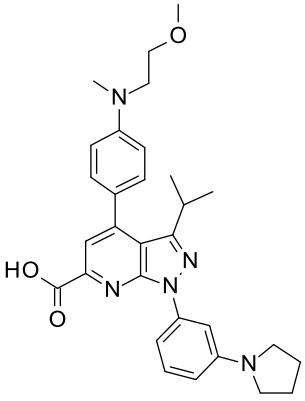
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A075		ácido 4-[4-[3-(dimetilamino) pirrolidin-1-il]fenil]-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E038	J1	441	442
A076		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E040	J1	483	484

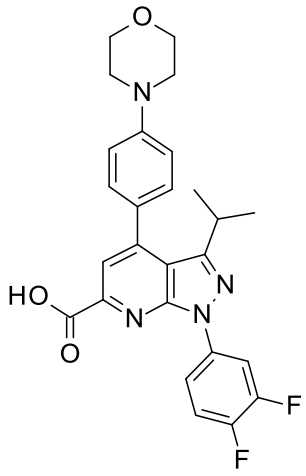
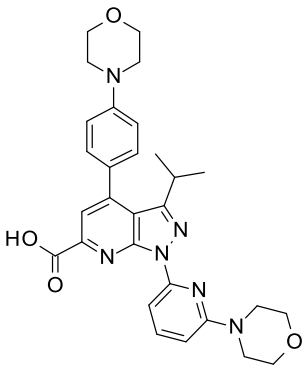
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A077		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E041	J1	484	485
A078		ácido 4-(4-acetamidofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-3-(1-metoxicarbonilazetidin-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E042	J1	521	522

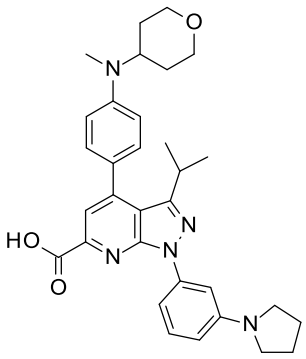
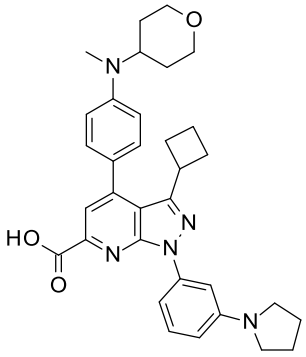
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A079		ácido 1-ciclohexil-4-[6-(3-fluoro-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	465	466
A080		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[6-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	463	464

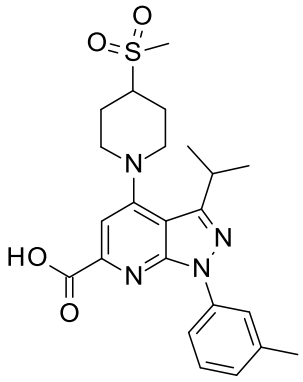
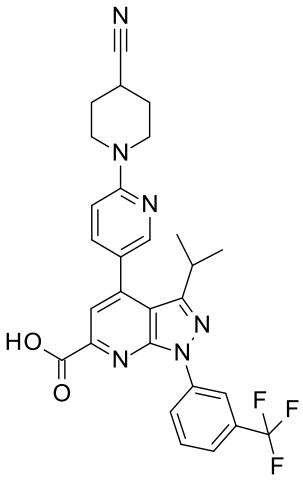
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A081		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J10	459	460
A082		ácido 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E082	J1	422	423
A083		ácido 3-isopropil-4-[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E087	J1	436	437

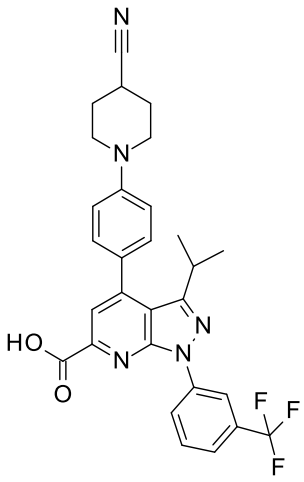
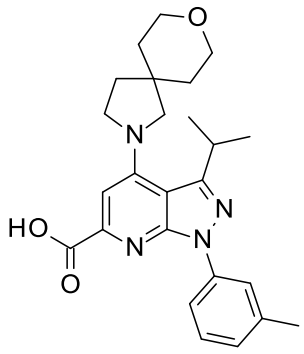
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A084		ácido 4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E049	J1	473	474
A085		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E051	J1	478	479

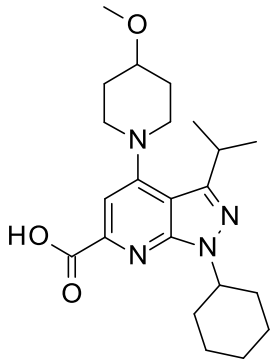
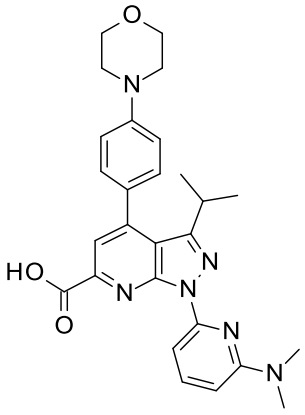
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A086		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E050	J1	452	453
A087		ácido 3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E045	J1	513	514

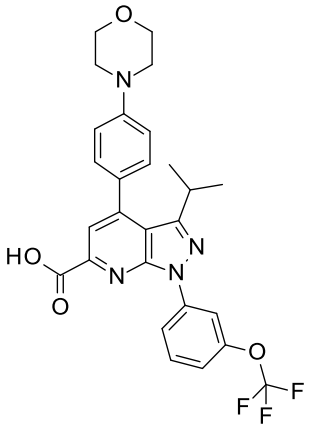
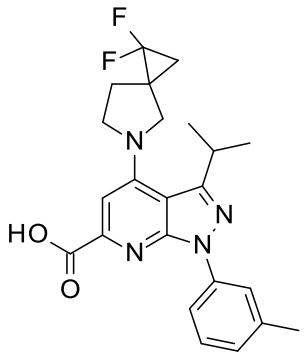
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A088		ácido 1-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E057	J1	478	479
A089		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-(6-morfolino-2-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E058	J1	528	529

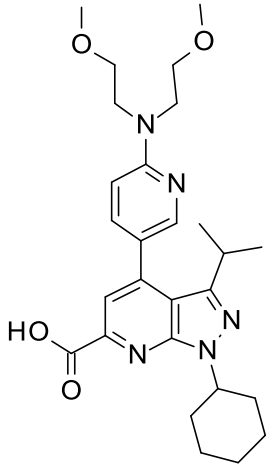
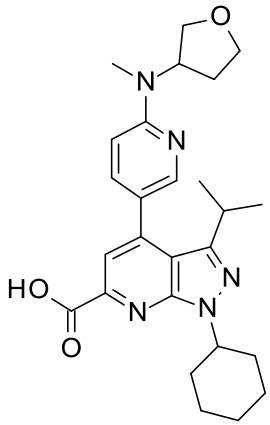
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A090		ácido 3-isopropil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E046	J1	539	540
A091		ácido 3-ciclobutil-4-[4-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]fenil]-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E047	J1	551	552

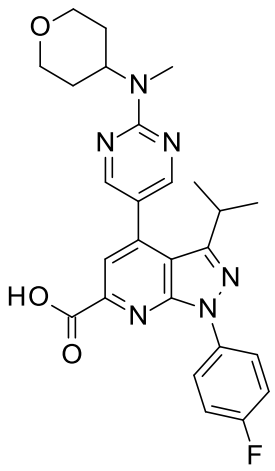
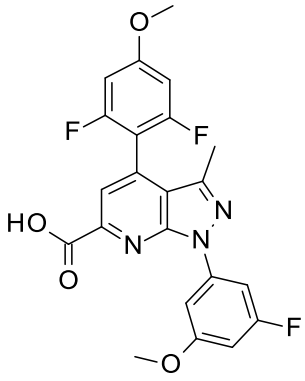
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A092		ácido 3-isopropil-4-(4-metilsulfonil-1-piperidil)-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E089	J1	456	457
A093		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E052	J1	534	535

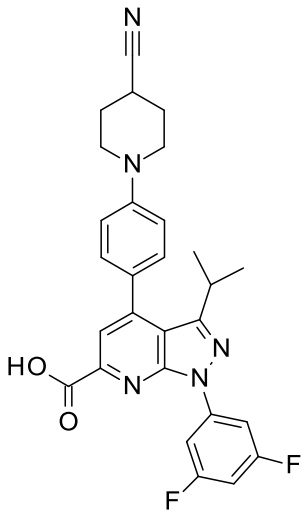
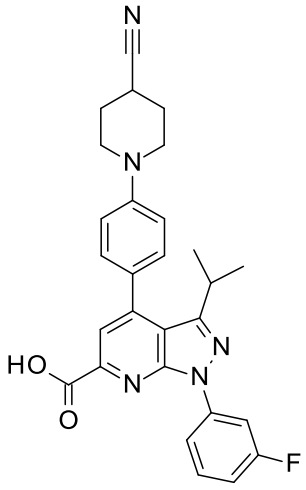
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A094		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-isopropil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E065	J1	533	534
A095		ácido 3-isopropil-1-(*m*-tolil)-4-(8-oxa-3-azaespiro[4.5]decan-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E095	J1	434	435

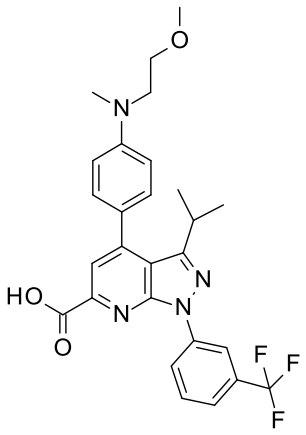
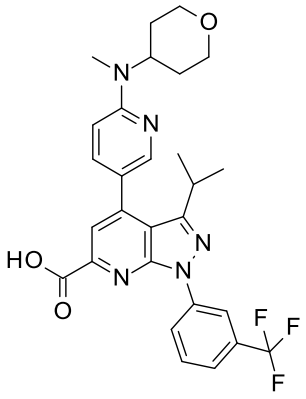
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A096		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E076	J1	400	401
A097		ácido 1-[6-(dimetilamino)-2-piridil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E053	J1	486	487

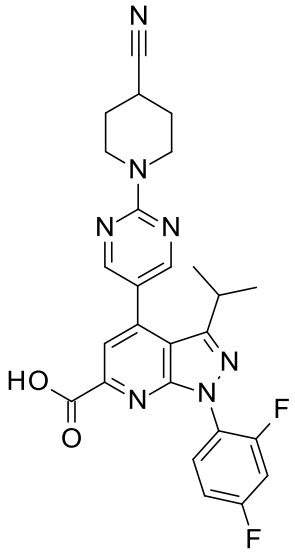
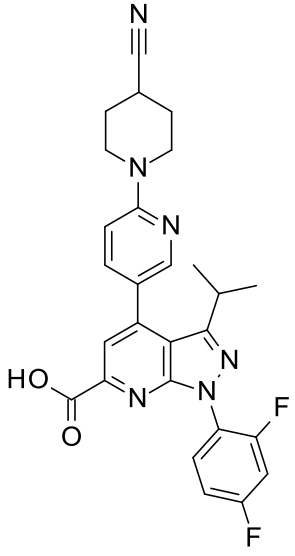
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A098		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E054	J1	526	527
A099		ácido 4-(2,2-difluoro-6-azaespiro[2.4]heptan-6-il)-3-isopropil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E075	J1	426	427

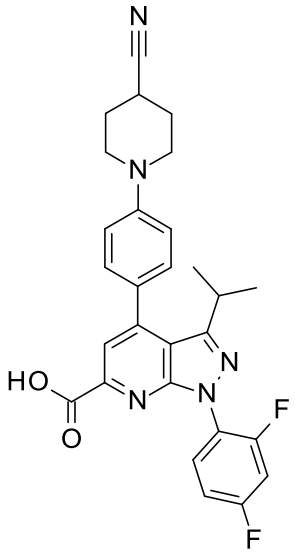
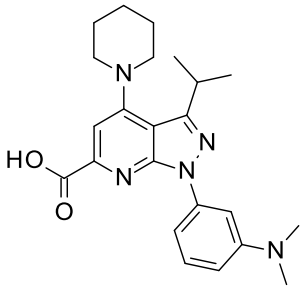
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A100		ácido 4-[6-[bis(2-metoxietil)amino]-3-piridil]-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	495	496
A101		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidrofurano-3-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A250	J5	463	464

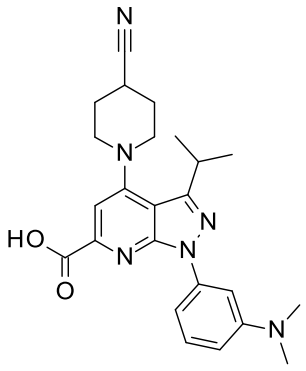
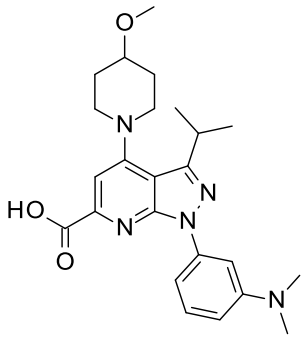
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A102		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E064	J1	490	491
A103		ácido 4-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1-(3-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E059	J1	443	444

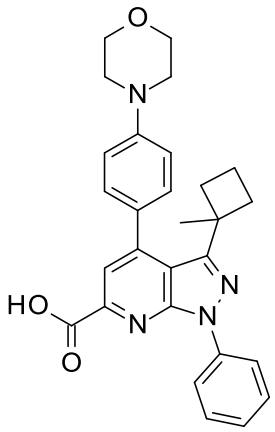
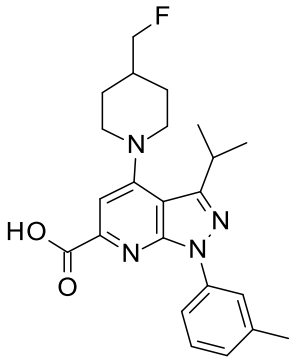
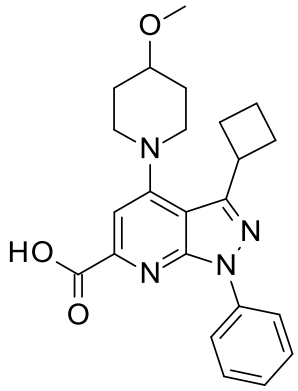
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A104		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(3,5-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E060	J1	501	502
A105		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(3-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E061	J1	483	484

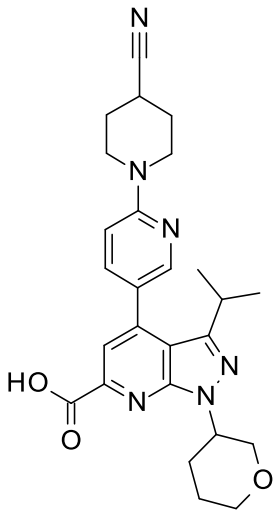
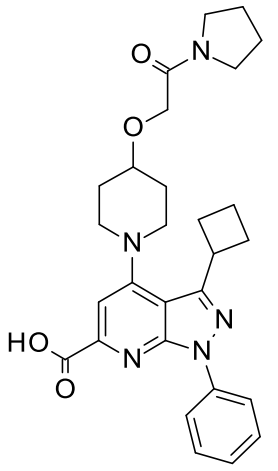
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A106		ácido 3-isopropil-4-[4-[2-metoxietil(metil)amino]fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E062	J1	512	513
A107		ácido 3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E063	J1	539	540

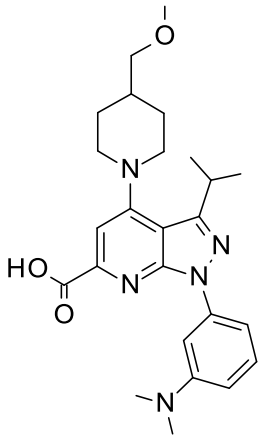
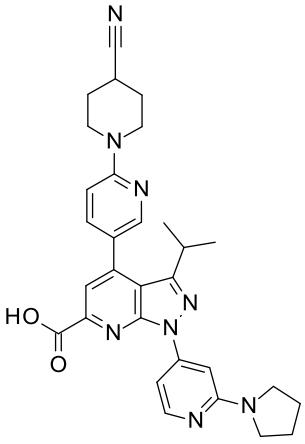
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A108		ácido 4-[2-(4-ciano-1-piperidil)pirimidin-5-il]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E068	J1	503	504
A109		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E069	J1	502	503

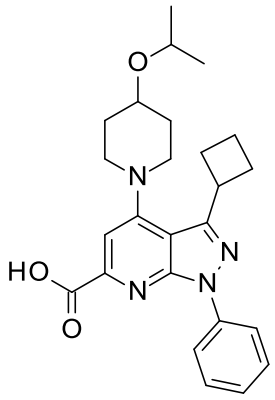
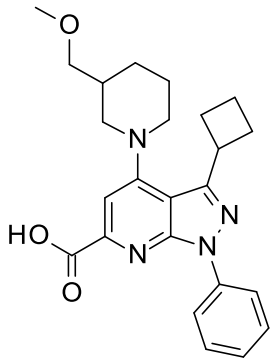
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A110		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E070	J1	501	502
A111		ácido 1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E083	J1	407	408

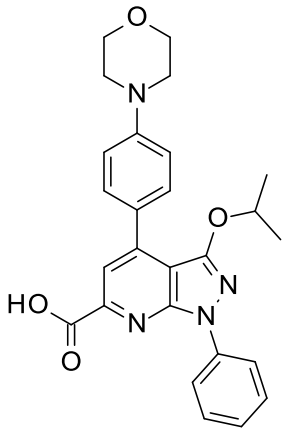
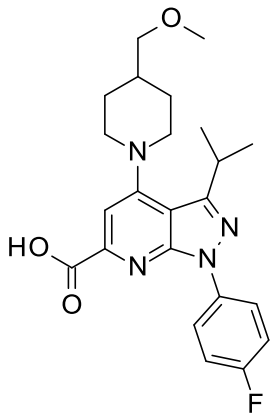
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A112		ácido 4-(4-ciano-1-piperidil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E086	J1	432	433
A113		ácido 1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E081	J1	437	438

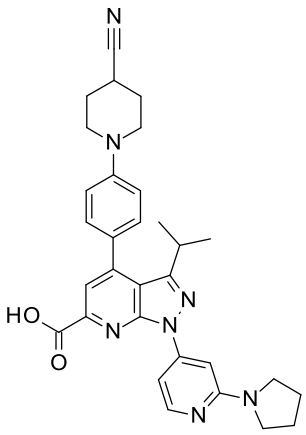
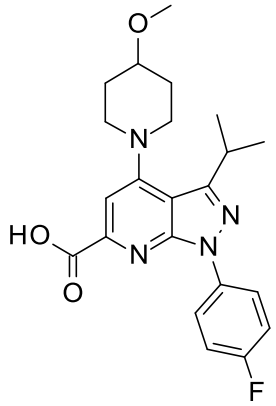
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A114		ácido 3-(1-metilciclobutil)-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E067	J1	468	469
A115		ácido 4-[4-(fluorometil)-1-piperidil]-3-isopropil-1-(*m*-tolil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP16	J4	410	411
A116		ácido 3-ciclobutil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E071	J1	406	407

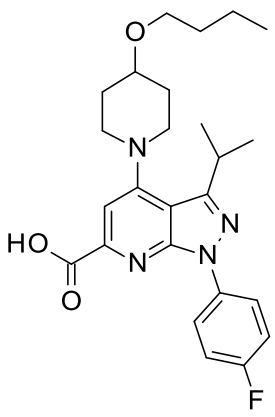
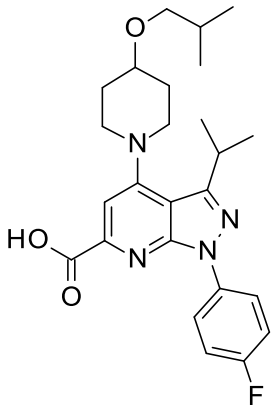
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A117		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-tetrahidropiran-3-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E073	J1	474	475
A118		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E080	J1	503	504

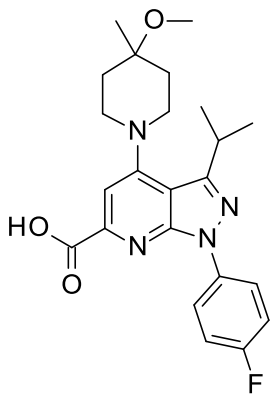
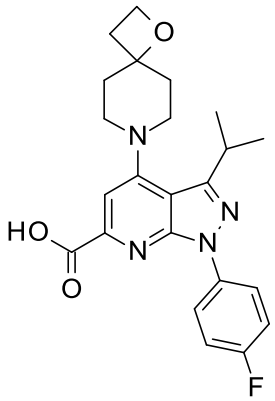
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A119		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E072	J1	451	452
A120		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E084	J1	536	537

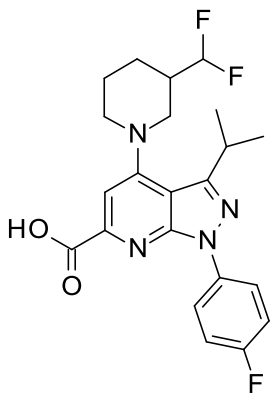
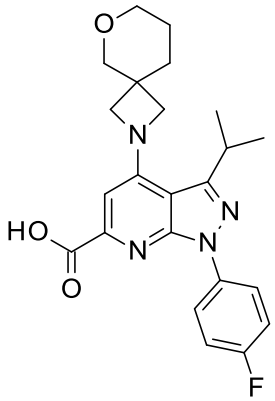
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A121		ácido 3-ciclobutil-4-(4-isopropoxi-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E077	J1	434	435
A122		ácido 3-ciclobutil-4-[3-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E079	J1	420	421

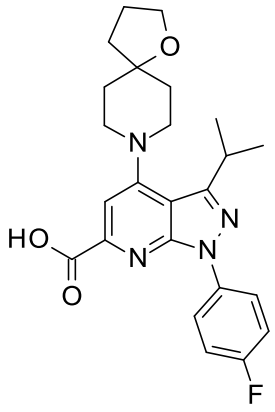
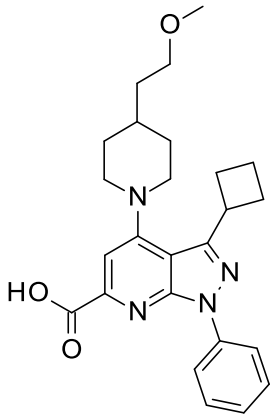
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A123		ácido 3-isopropoxi-4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E090	J1	458	459
A124		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E092	J1	426	427

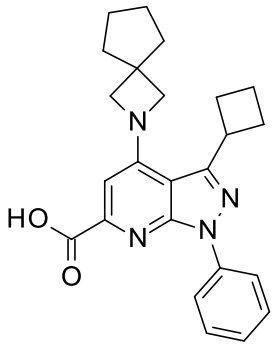
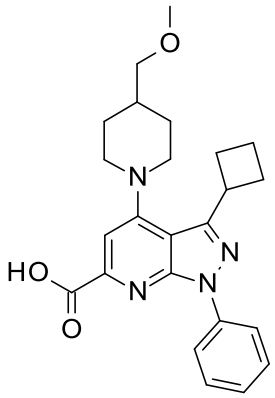
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A125		ácido 4-[4-(4-ciano-1-piperidil)fenil]-3-isopropil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E093	J1	535	536
A126		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E091	J1	412	413

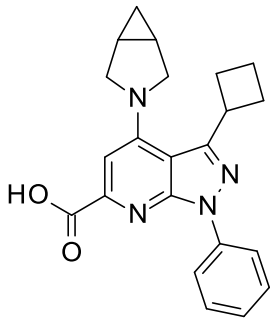
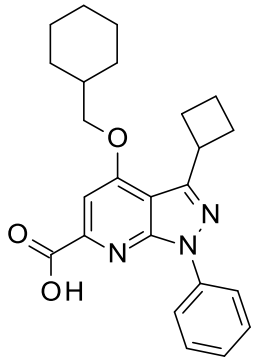
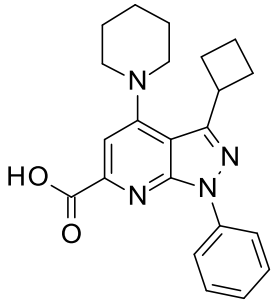
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A127		ácido 4-(4-butoxi-1-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E096	J1	454	455
A128		ácido 1-(4-fluorofenil)-4-(4-isobutoxi-1-piperidil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E098	J1	454	455

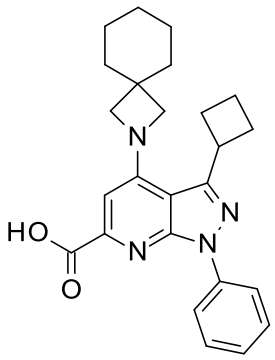
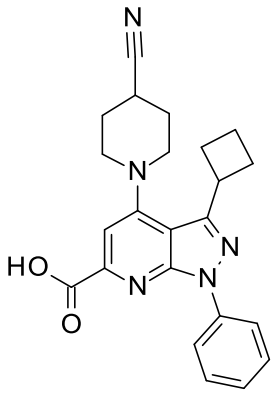
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A129		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-4-metil-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E097	J1	426	427
A130		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(3-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E099	J1	424	425

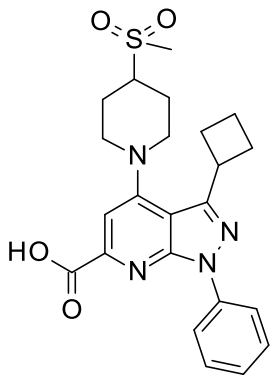
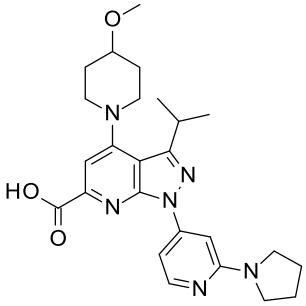
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A131		ácido 4-[3-(difluorometil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E100	J1	432	433
A132		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(8-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E101	J1	424	425

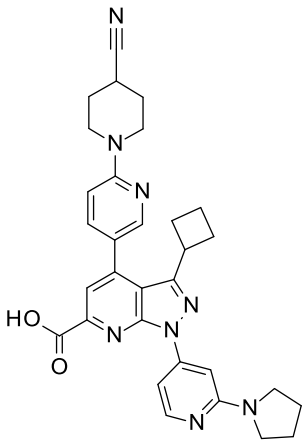
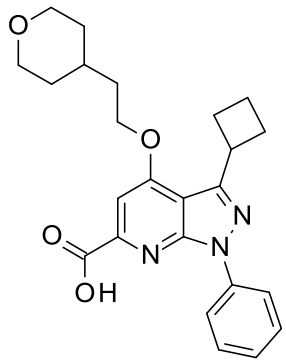
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A133		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(4-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E102	J1	438	439
A134		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2-metoxietil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E104	J1	434	435

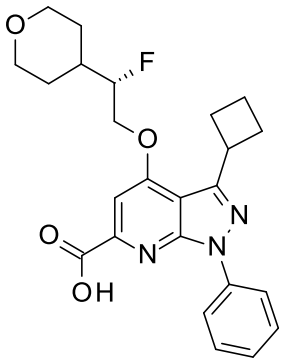
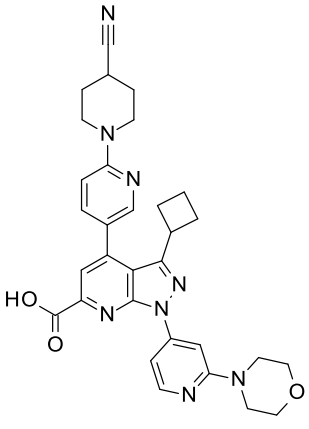
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A135		ácido 4-(2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E105	J1	402	403
A136		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E106	J1	420	421

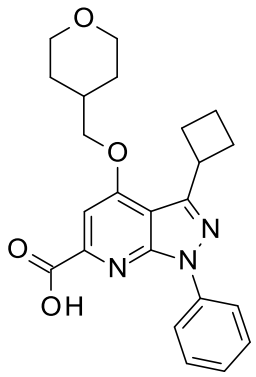
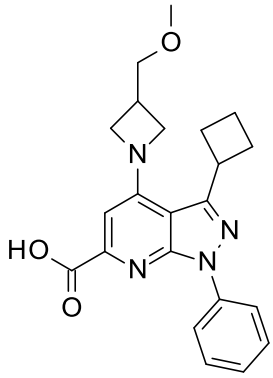
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A137		ácido 4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E107	J1	374	375
A138		ácido 3-ciclobutil-4-(ciclohexilmetoxi)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	405	406
A139		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E103	J1	376	377

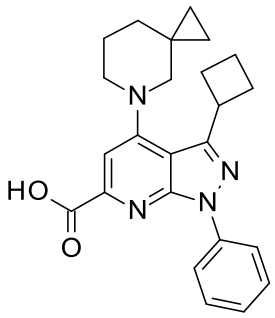
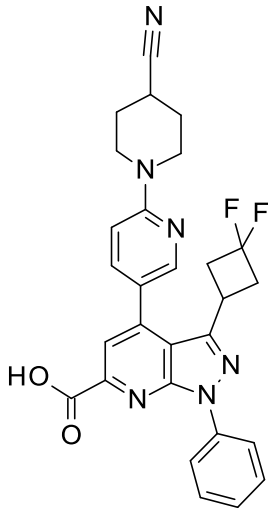
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A140		ácido 4-(2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E115	J1	416	417
A141		ácido 4-(4-ciano-1-piperidil)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E114	J1	401	402

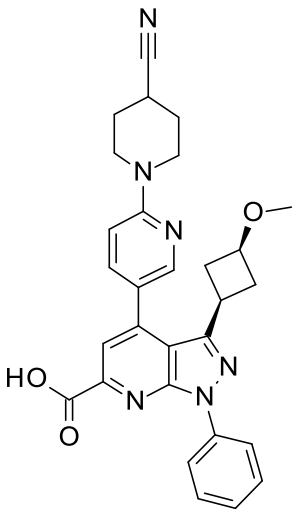
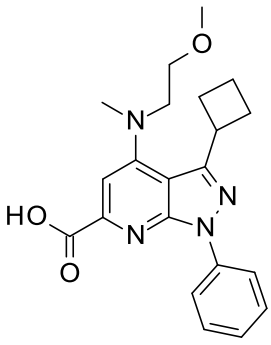
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A142		ácido 3-ciclobutil-4-(4-metilsulfonil-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E113	J1	454	455
A143		ácido 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E110	J1	464	465

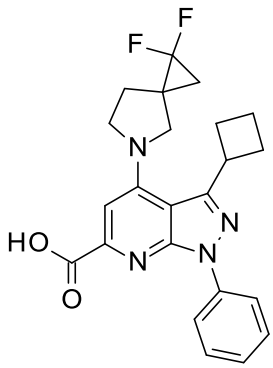
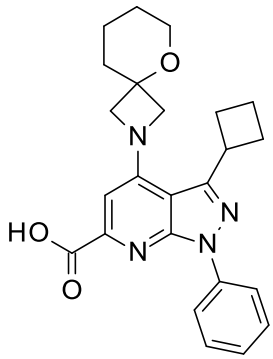
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A144		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-(2-pirrolidin-1-il-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E112	J1	548	549
A145		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(2-tetrahidropiran-4-iletoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	421	422

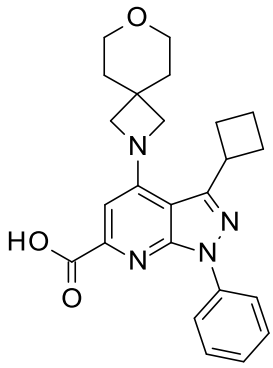
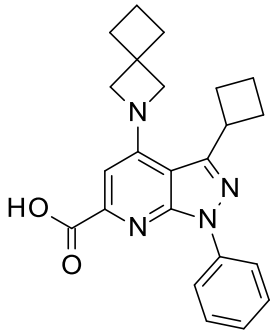
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A146		ácido 3-ciclobutil-4-[(2S)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10, ALC01	J3	439	440
A147		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-ciclobutil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E121	J1	564	565

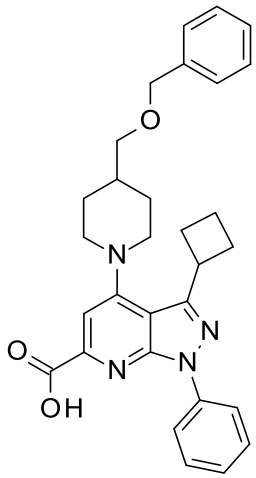
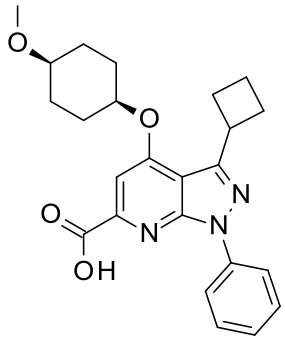
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A148		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J3	407	408
A149		ácido 3-ciclobutil-4-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E116	J1	392	393

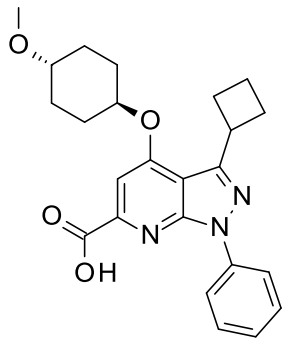
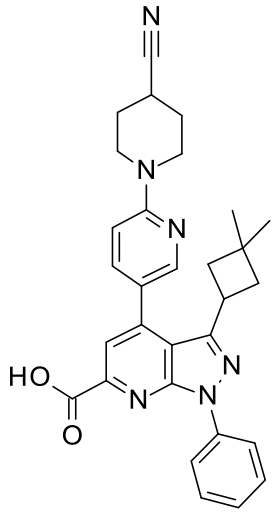
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A150		ácido 4-(7-azaespiro[2.5]octan-7-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E125	J1	402	403
A151		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E118	J1	514	515

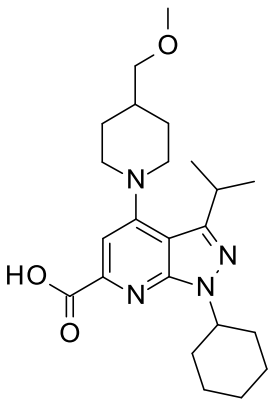
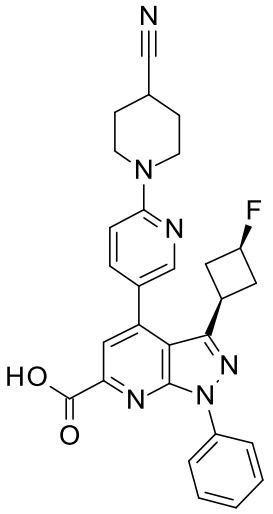
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A152		ácido 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-[(1*s*,3*s*)-3-metoxiciclobutil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E117	J1	508	509
A153		ácido 3-ciclobutil-4-[2-metoxietil(metil)amino]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E126	J1	380	381

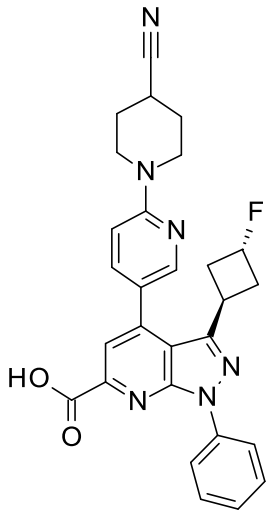
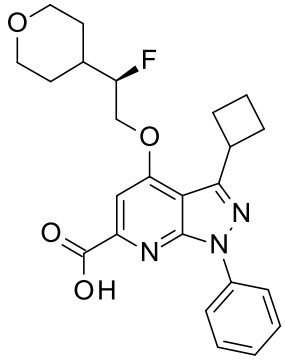
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A154		ácido 3-ciclobutil-4-(2,2-difluoro-6-azaespiro[2.4]heptan-6-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E122	J1	424	425
A155		ácido 3-ciclobutil-4-(9-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E123	J1	418	419

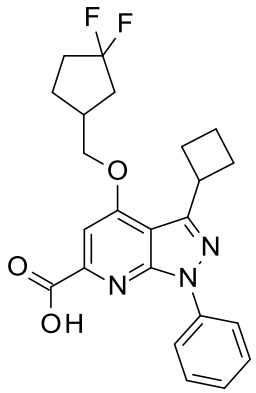
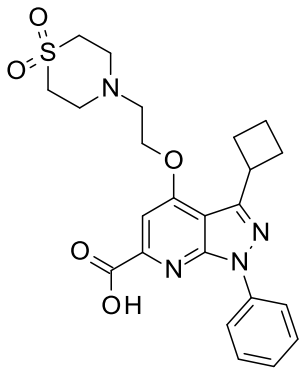
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A156		ácido 3-ciclobutil-4-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E124	J1	418	419
A157		ácido 4-(6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E128	J1	388	389

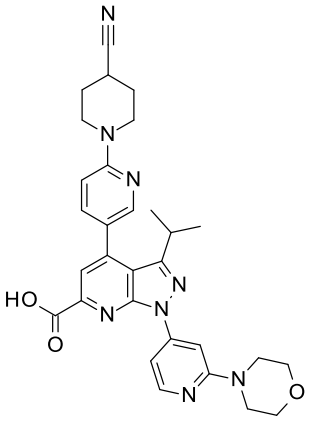
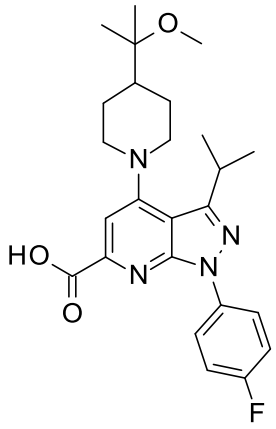
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A158		ácido 4-[4-(benciloximetil)-1-piperidil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E127	J1	496	497
A159		ácido 3-ciclobutil-4-{[(1*s*,4*s*)-4-metoxiciclohexil]oxi}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	421	422

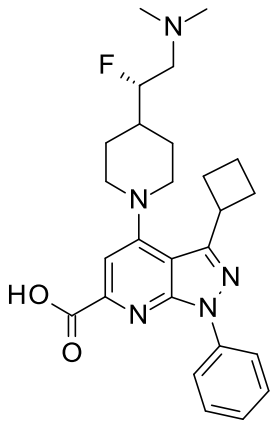
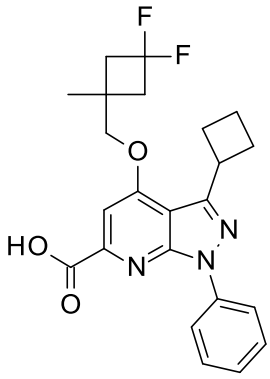
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A160		ácido 3-ciclobutil-4-{[(1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil]oxi}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	421	422
A161		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3,3-dimetilciclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E119	J1	506	507

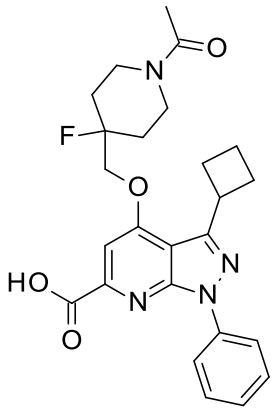
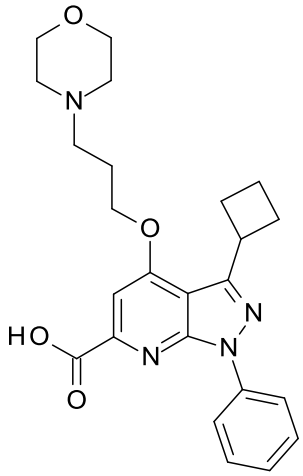
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A162		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E134	Ejemplo específico J8	414	415
A163		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-fluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (cis)	A258	Separación por HPLC prep	496	497

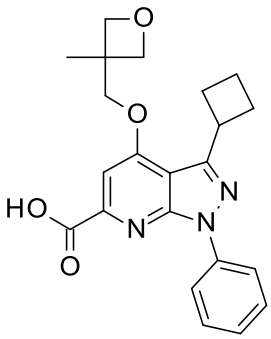
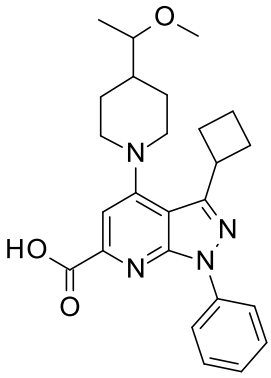
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A164		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-fluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico trans	A258	Separación por HPLC prep	496	497
A165		ácido 3-ciclobutil-4-[(2R)-2-fluoro-2-tetrahidropiran-4-il-etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10, ALC02	J3	439	440

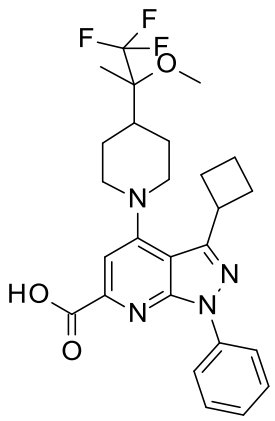
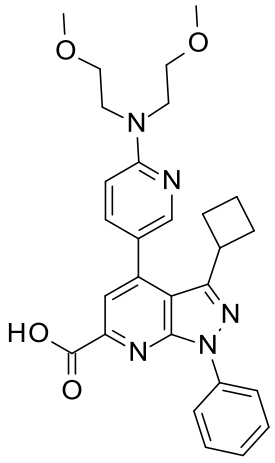
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A166		ácido 3-ciclobutil-4-[(3,3-difluorociclopentil)metoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	427	428
A167		ácido 3-ciclobutil-4-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	470	471

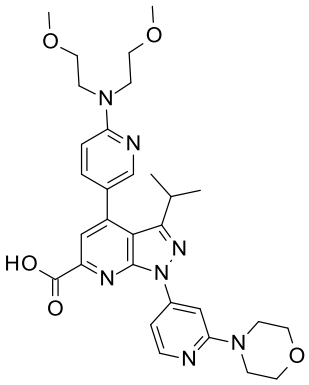
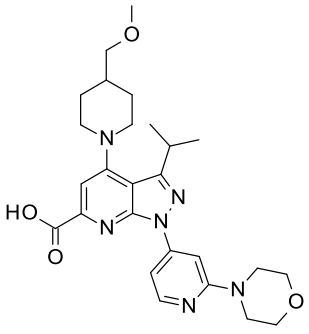
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A168		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E138	J1	552	553
A169		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E136	J8	454	455

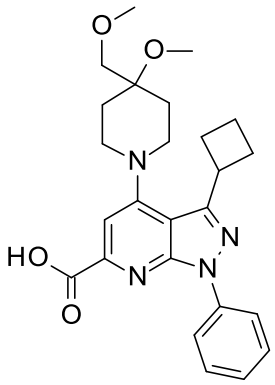
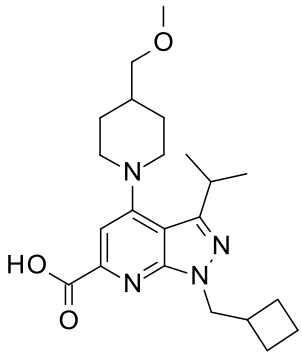
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A170		ácido 3-ciclobutil-4-[4-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-fluoro-etil]-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E135	J1	465	466
A171		ácido 3-ciclobutil-4-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	427	428

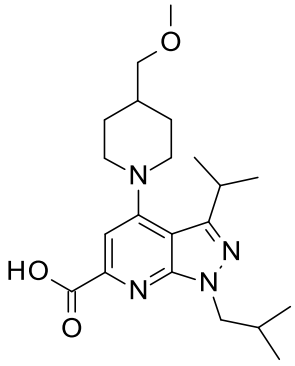
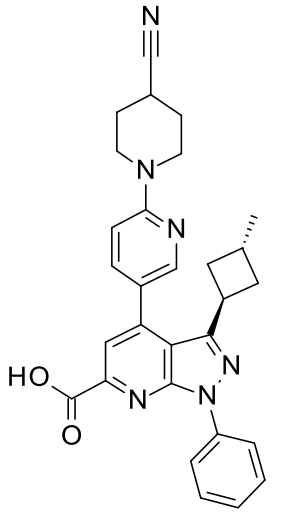
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A172		ácido 4-[(1-acetil-4-fluoro-4-piperidil)metoxi]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	466	467
A173		ácido 3-ciclobutil-4-(3-morfolinopropoxi)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J3	436	437

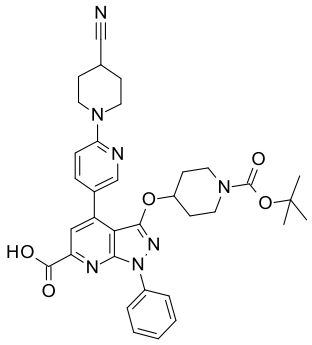
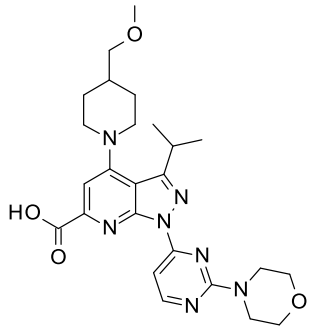
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A174		ácido 3-ciclobutil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	393	394
A175		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(1-metoxietil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E143	J8	434	435

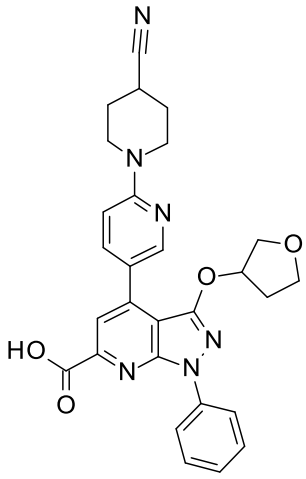
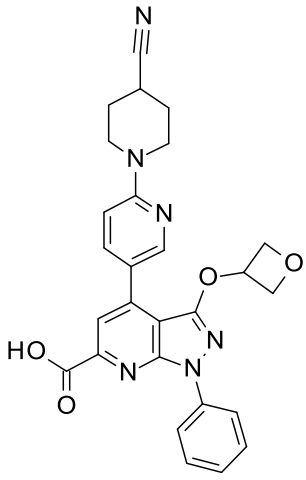
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A176		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E144	J8	502	503
A177		ácido 4-[6-[bis(2-metoxietil)amino]-3-piridil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E145	J1	501	502

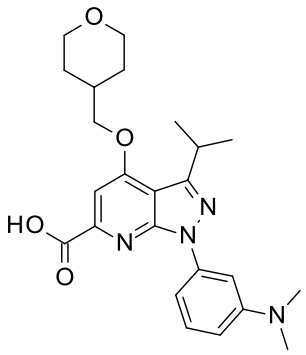
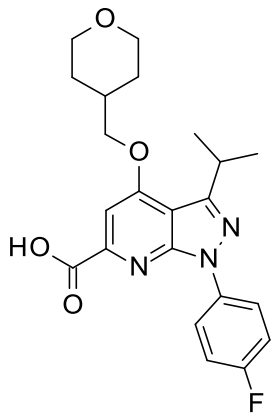
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A178		ácido 4-[6-[bis(2-metoxietil)amino]-3-piridil]-3-isopropil-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E149	J1	575	576
A179		ácido 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E147	Ejemplo específico J6	494	495

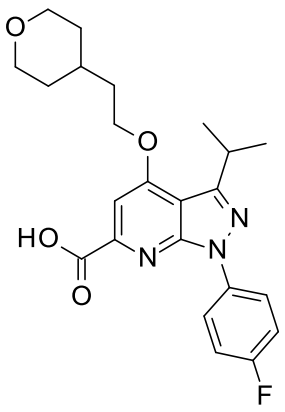
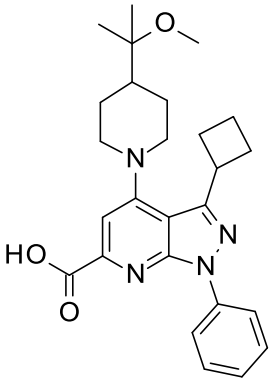
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A180		ácido 3-ciclobutil-4-[4-metoxi-4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E146	J8	450	451
A181		ácido 1-(ciclobutilmetil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E154	J1	400	401

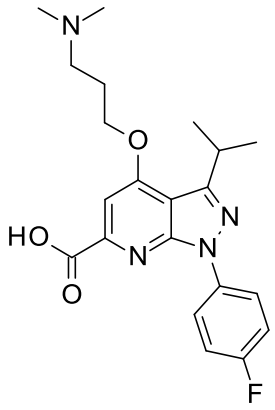
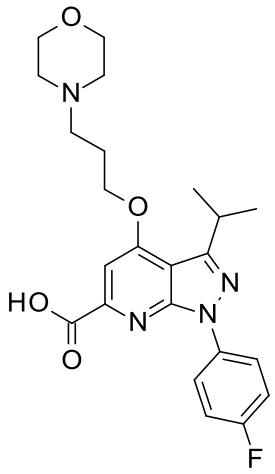
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A182		ácido 1-isobutil-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E155	J1	388	389
A183		ácido 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-[(1*r*,3*r*)-3-metilciclobutil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E151	J1	492	493

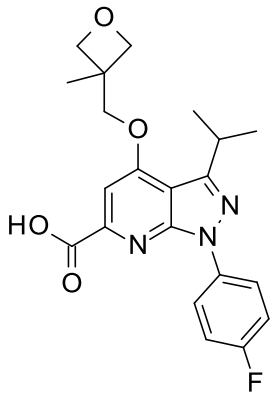
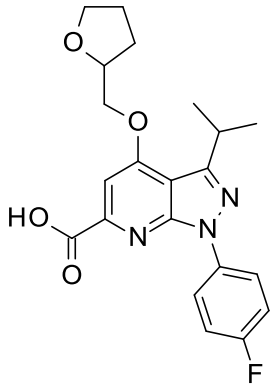
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A184		ácido 3-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]-4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E152	J1	623	624
A185		ácido 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(2-morfolinopirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E160	J1	495	496

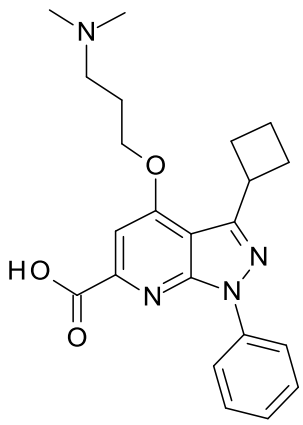
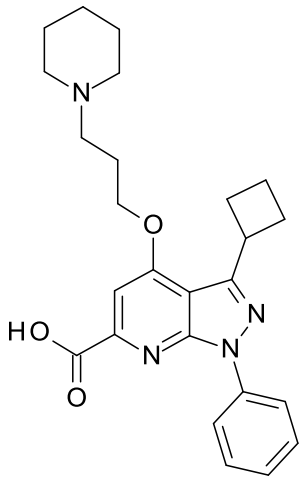
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A186		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-1-fenil-3-tetrahidrofurano-3-iloxi-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E159	J1	510	511
A187		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(oxetan-3-iloxi)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E164	J1	496	497

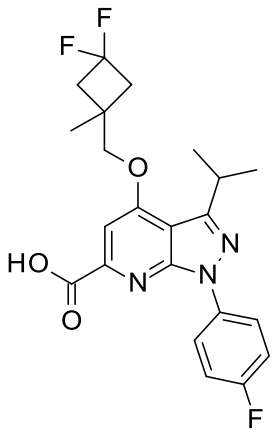
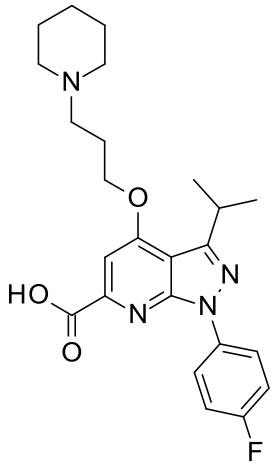
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A188		ácido 1-[3-(dimetilamino) fenil]-3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP07	J3	438	439
A189		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	413	414

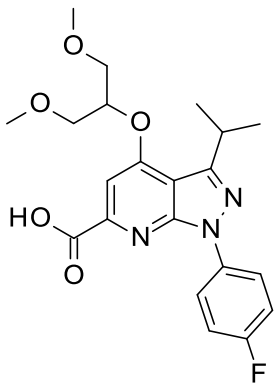
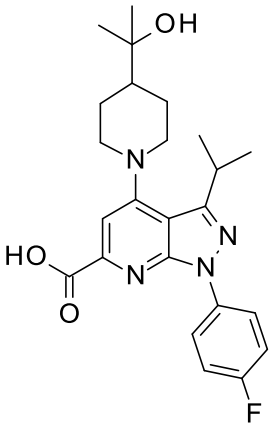
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A190		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(2-tetrahidropiran-4-iletoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	427	428
A191		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E163	J8	448	449

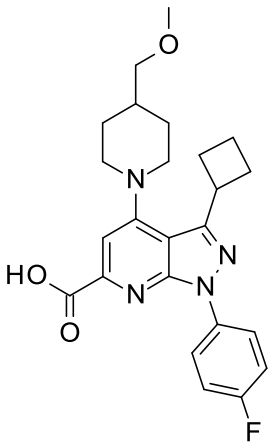
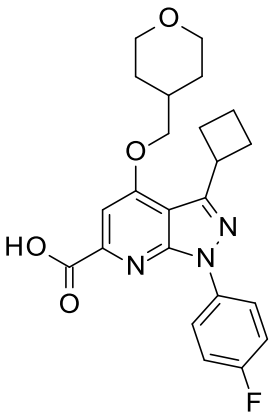
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A192		ácido 4-[3-(dimetilamino) propoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	400	401
A193		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(3-morfolinopropoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	442	443

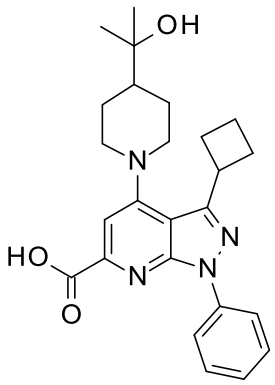
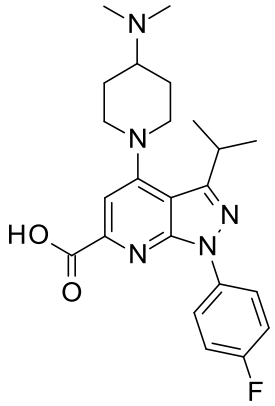
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A194		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	399	400
A195		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	399	400

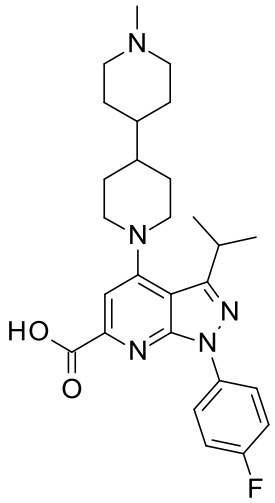
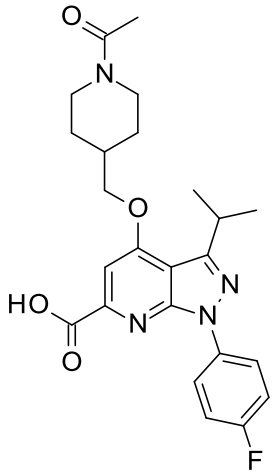
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A196		ácido 3-ciclobutil-4-[3-(dimetilamino) propoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	394	395
A197		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[3-(1-piperidil)propoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	434	435

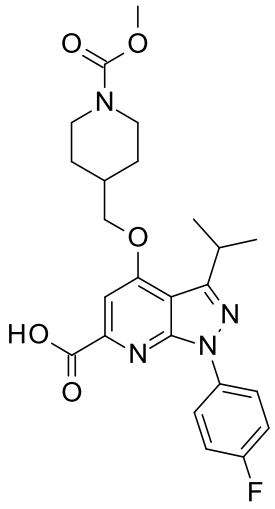
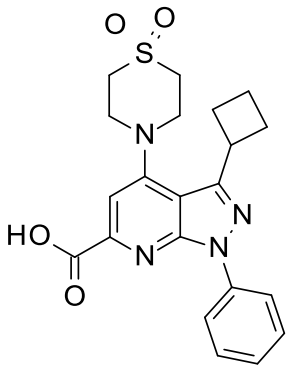
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A198		ácido 4-[(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	433	434
A199		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[3-(1-piperidil)propoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	440	441

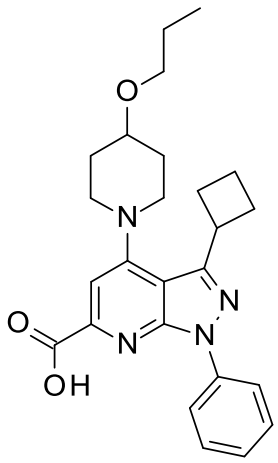
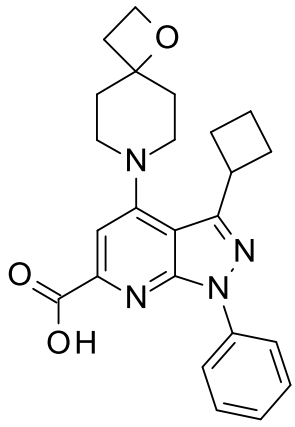
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A200		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	417	418
A201		ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E166	J1	440	441

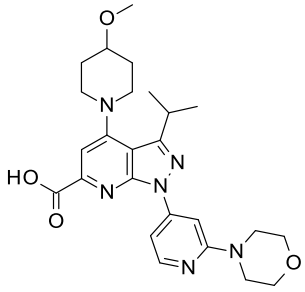
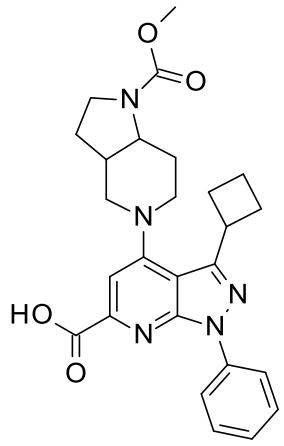
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A202		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E167	J1	438	439
A203		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E171	J1	425	426

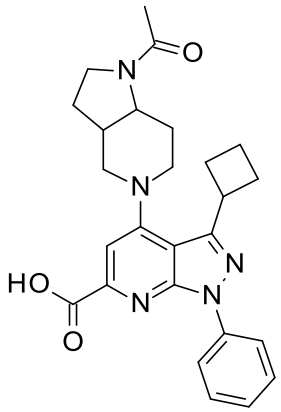
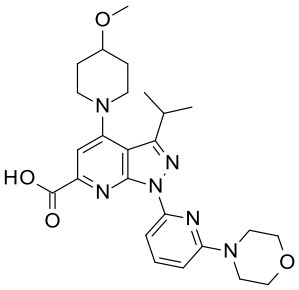
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A204		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E170	J1	434	435
A205		ácido 4-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E174	J1	425	426

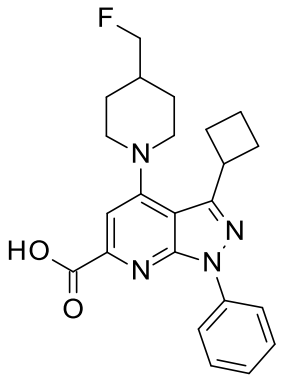
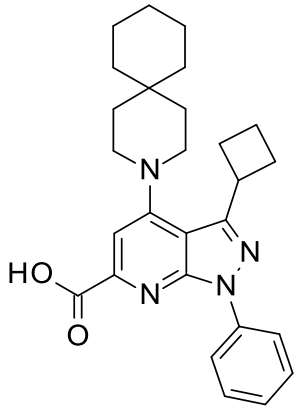
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A206		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(1-metil-4-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E175	J1	479	480
A207		ácido 4-[(1-acetil-4-piperidil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E176	J1	454	455

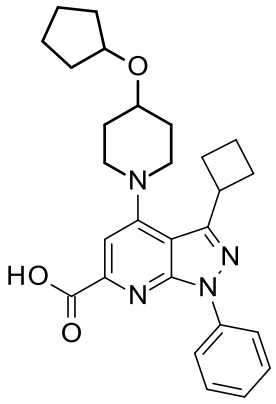
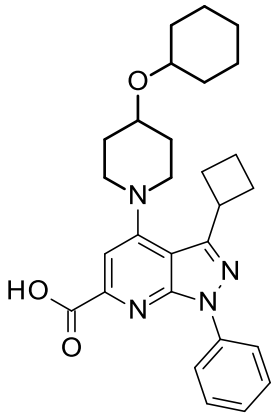
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A208		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E178	J1	470	471
A209		ácido 3-ciclobutil-4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E196	J1	426	427

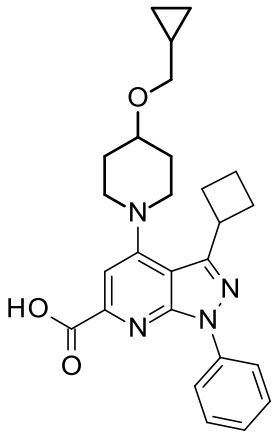
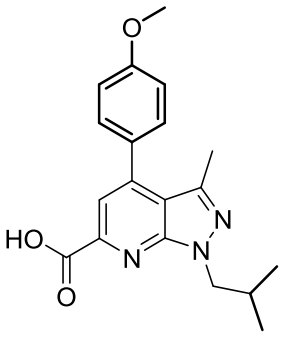
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A210		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(4-propoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E078	J1	434	435
A211		ácido 3-ciclobutil-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E085	J1	418	419

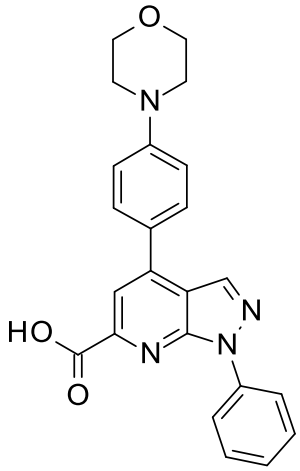
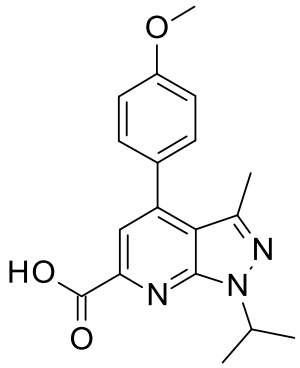
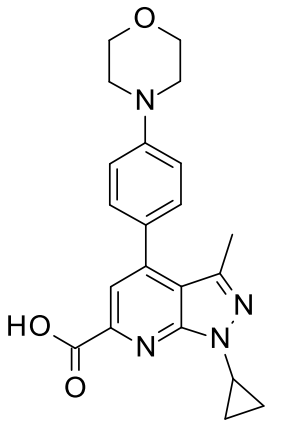
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A212		ácido 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(2-morfolino-4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	Ejemplo específico A257	J7	480	481
A213		ácido 3-ciclobutil-4-(1-metoxicarbonil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E129	J1	476	477

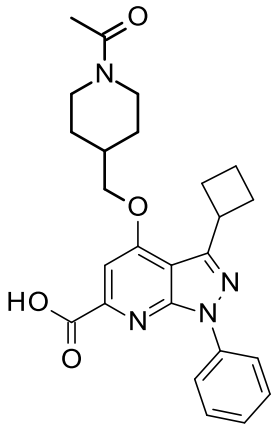
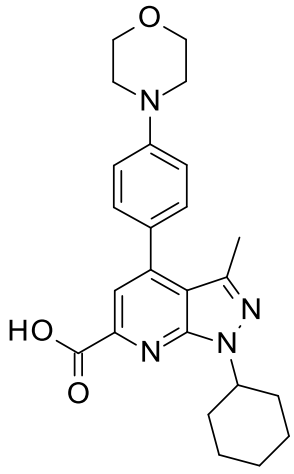
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A214		ácido 4-(1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E132	J1	460	461
A215		ácido 3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)-1-(6-morfolino-2-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A259	J7	480	481

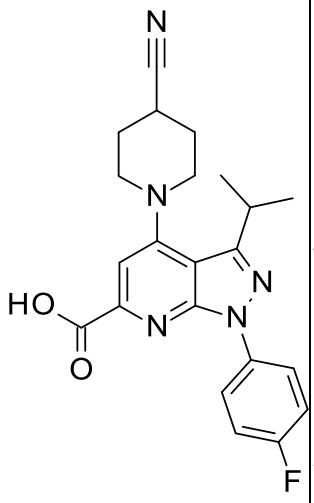
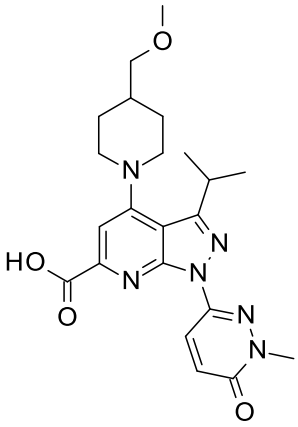
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A216		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(fluorometil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J4 Ejemplo específico	408	409
A217		ácido 4-(3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J4	444	445

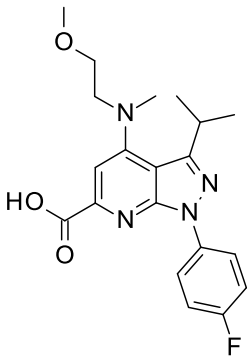
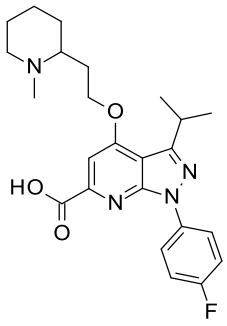
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A218		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(ciclopentoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E139	J1	460	461
A219		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(ciclohexoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E140	J1	474	475

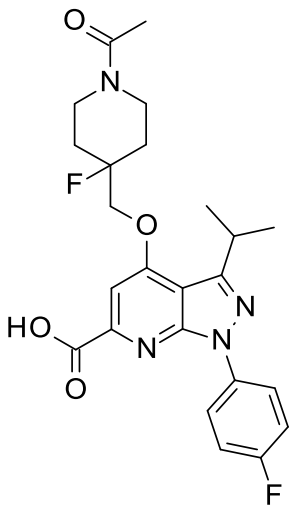
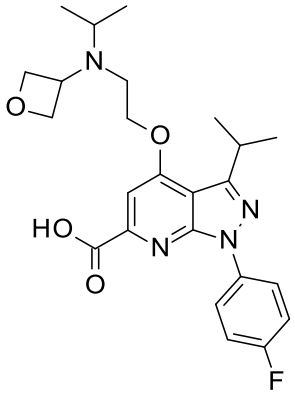
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A220		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(ciclopropilmetoxi)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E141	J1	446	447
A221		ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP06, 3524-36-5	J2	339	340

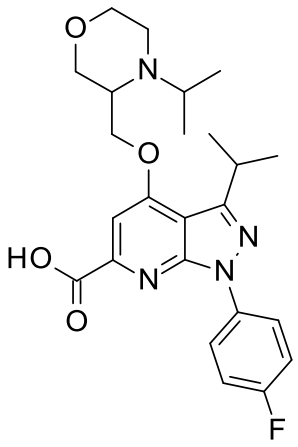
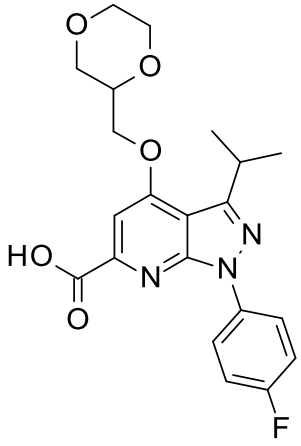
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A222		ácido 4-(4-morfolinofenil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	127-17-3,1204-86-0,826-85-7	Ejemplo específico	400	401
A223		ácido 1-isopropil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP06, 1124-16-9	J2	325	326
A224		ácido 1-ciclopropil-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP15	J2	378	379

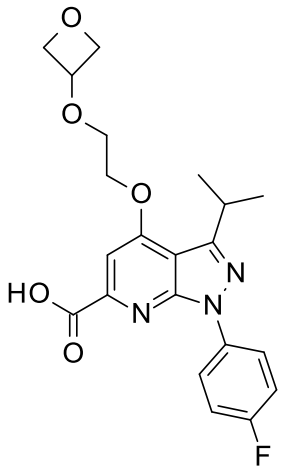
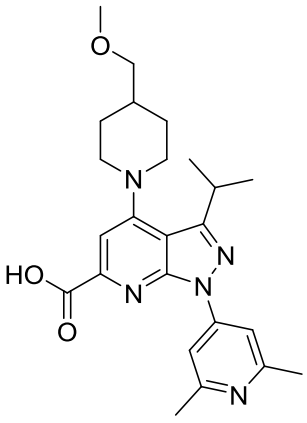
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A225		ácido 4-[(1-acetil-4-piperidil)metoxi]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A261	Ejemplo específico J9	448	449
A226		ácido 1-ciclohexil-3-metil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 56547-82-1	J2	420	421

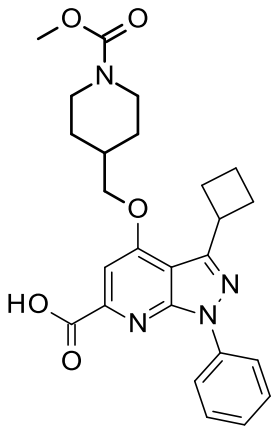
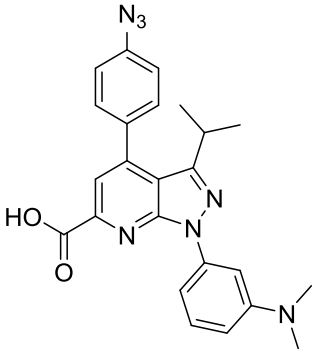
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A227		ácido 4-(4-ciano-1-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E142	J1	407	408
A228		ácido 3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E157	J1	440	441

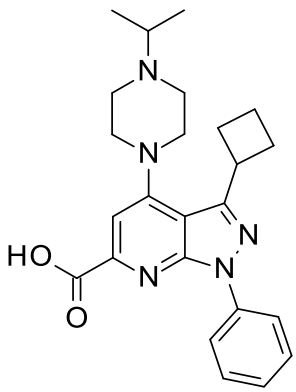
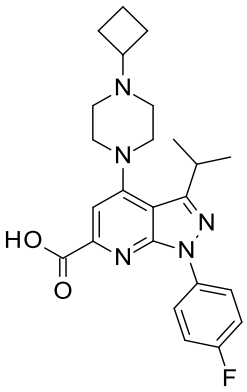
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A229		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-metoxietil(metil)amino]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E165	J1	386	387
A230		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-(1-metil-2-piperidil)etoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	440	441

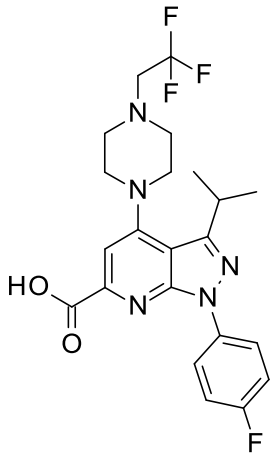
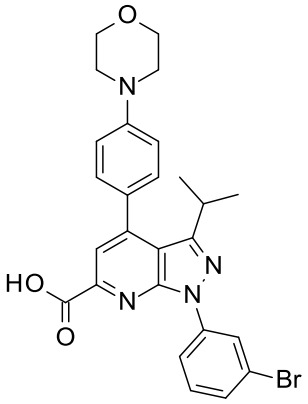
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A231		ácido 4-[(1-acetil-4-fluoro-4-piperidil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, ALC03	J3	472	473
A232		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-[isopropil(oxetan-3-il)amino]etoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, ALC04	J3	456	457

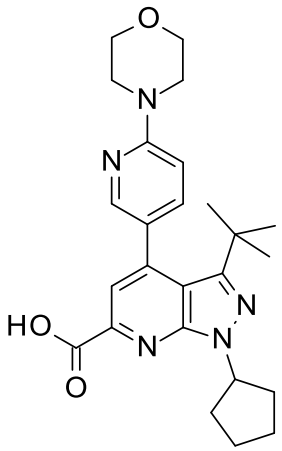
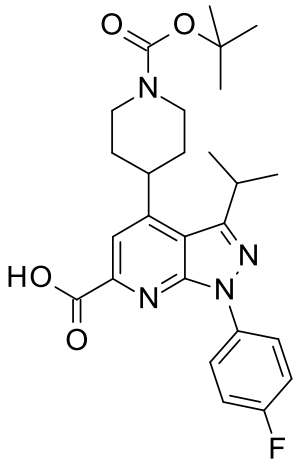
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A233		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[(4-isopropilmorfolin-3-il)metoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, ALC04 (reordenamiento)	J3	456	457
A234		ácido 4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, ALC05 (reordenamiento)	J3	415	416

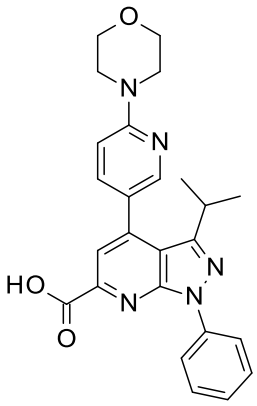
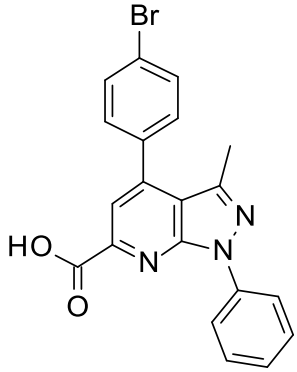
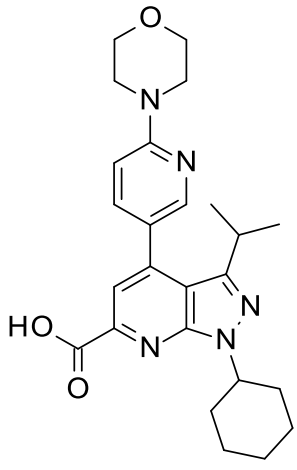
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A235		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[2-(oxetan-3-iloxi)etoxi]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, ALC05	J3	415	416
A236		ácido 1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E195	J1	437	438

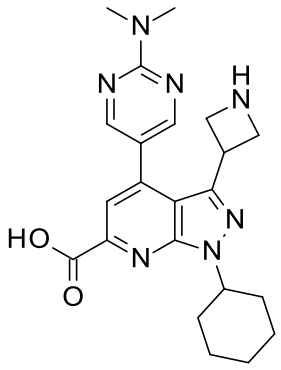
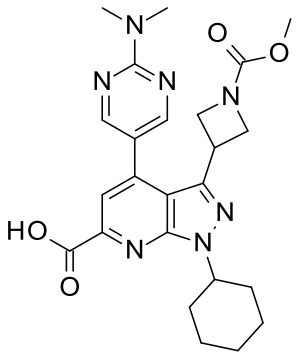
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A237		ácido 3-ciclobutil-4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A261	Ejemplo específico J9	464	465
A238		ácido 4-(4-azidofenil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E199	J1	441	442

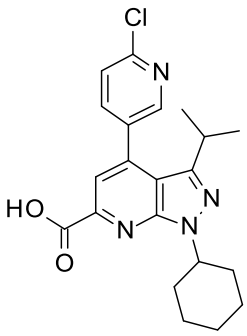
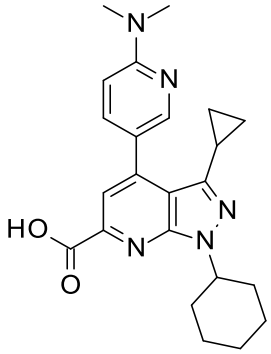
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A239		ácido 3-ciclobutil-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E158	J1	419	420
A240		ácido 4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E162	J1	437	438

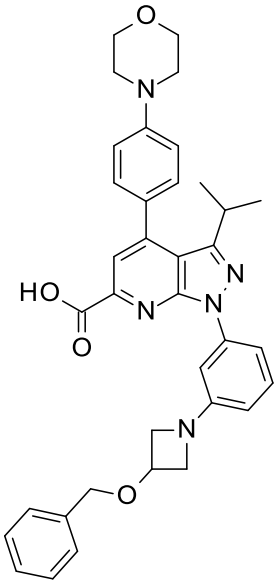
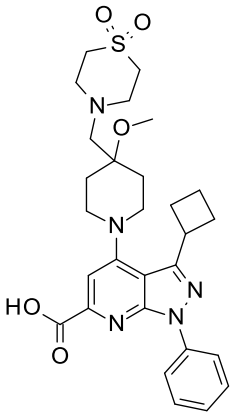
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A241		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E156	J1	465	466
A242		ácido 1-(3-bromofenil)-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP05	J2	520-522	521-523

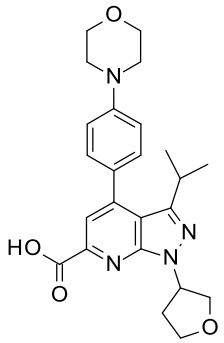
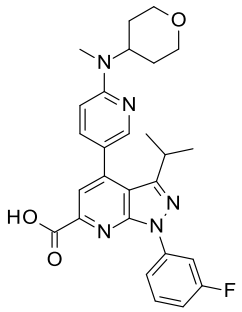
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A243		ácido 3-*terc*-butil-1-ciclopentil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP05, AMP37	J2	449	450
A244		ácido 4-(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E197	J1	482	483

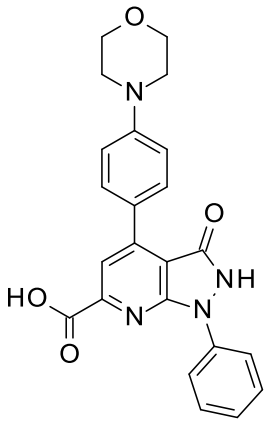
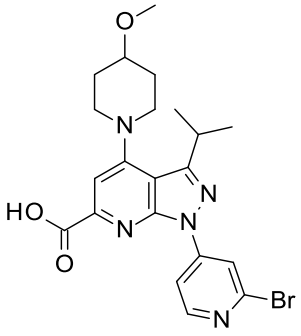
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A245		ácido 3-isopropil-4-(6-morfolino-3-piridil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E007	J1	443	444
A246		ácido 4-(4-bromofenil)-3-metil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP19, 1131-18-6	J2	407-409	408-410
A247		ácido 1-ciclohexil-3-isopropil-4-(6-morfolino-3-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP05, AMP23	J2	449	450

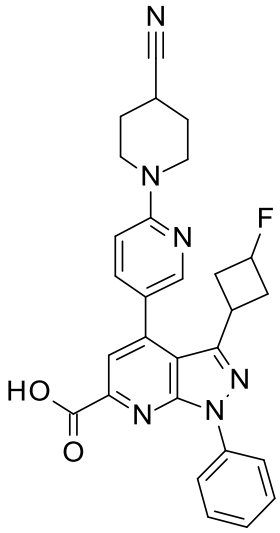
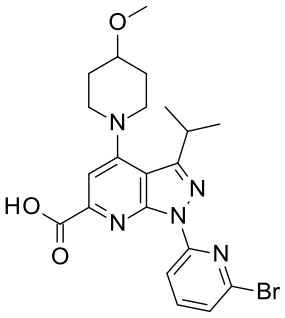
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A248		ácido 3-(azetidin-3-il)-1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP03, AMP38	J2	421	422
A249		ácido 1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-3-(1-metoxicarbonilazetidin-3-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A248	Ejemplo específico J9	479	480

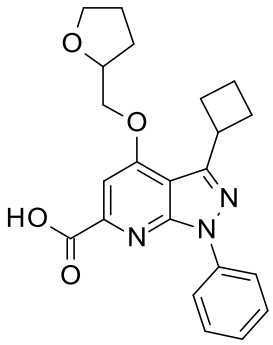
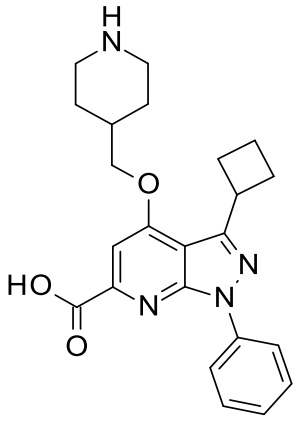
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A250		ácido 4-(6-cloro-3-piridil)-1-ciclohexil-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP07, AMP23	J2	398-400	399-401
A251		ácido 1-ciclohexil-3-ciclopropil-4-[6-(dimetilamino)-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E033	J1	405	406

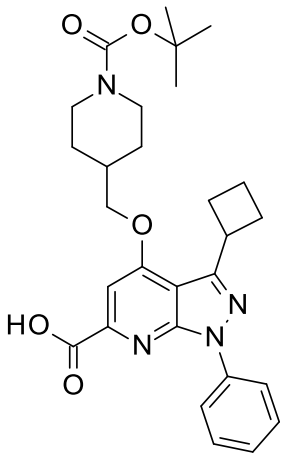
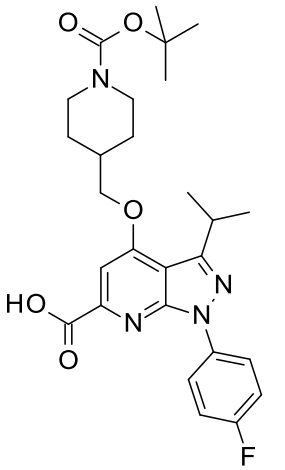
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A252		ácido 1-[3-(3-benciloxiazetidin-1-il)fenil]-3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A242	J7	603	604
A253		ácido 3-ciclobutil-4-[4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-4-metoxi-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E150	J8	553	554

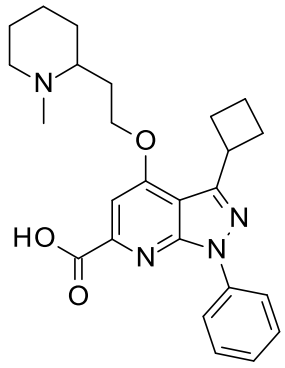
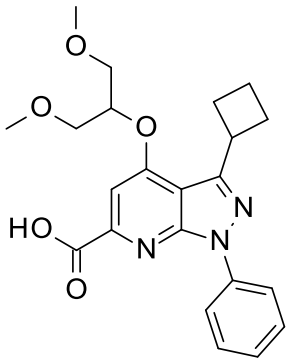
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A254		ácido 3-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-1-tetrahidrofurano-3-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, AMP27	J2	436	437
A255		ácido 1-(3-fluorofenil)-3-isopropil-4-[6-[metil(tetrahidropiran-4-il)amino]-3-piridil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E137	J1	489	490

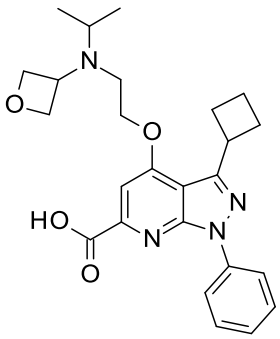
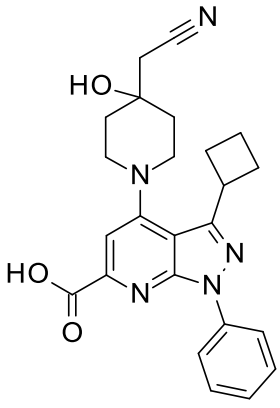
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A256		ácido 4-(4-morfolinofenil)-3-oxo-1-fenil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	ALP01, 70373-98-7	J2	416	417
A257		ácido 1-(2-bromo-4-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E108	J1	473-475	474-476

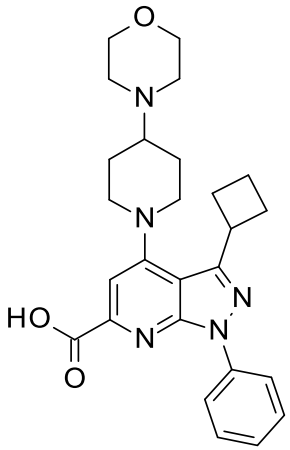
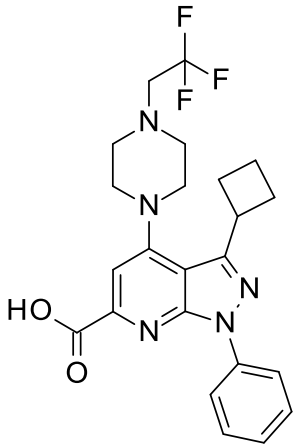
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A258		ácido 4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-3-(3-fluorociclobutil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E120	J1	496	497
A259		ácido 1-(6-bromo-2-piridil)-3-isopropil-4-(4-metoxi-1-piperidil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E133	J1	473-475	474-476

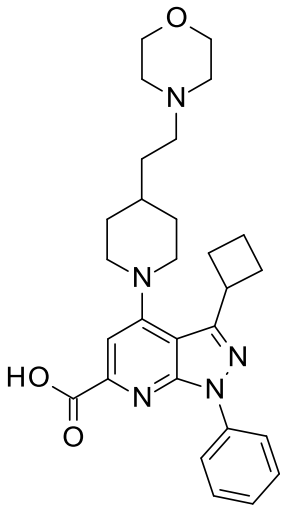
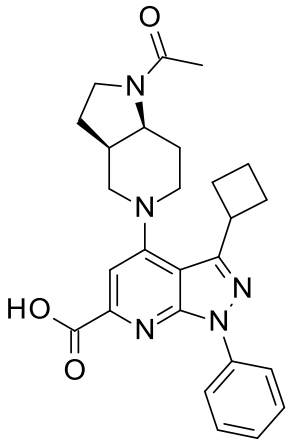
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A260		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	393	394
A261		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(4-piperidilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A262	I25	406	407

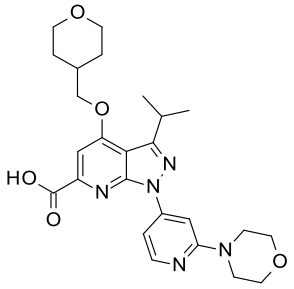
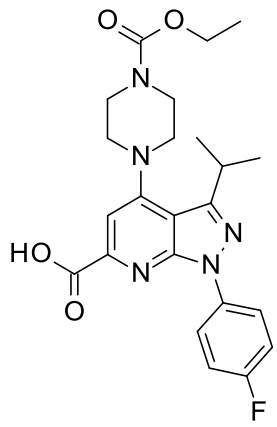
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A262		ácido 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	506	507
A263		ácido 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11	J3	512	513

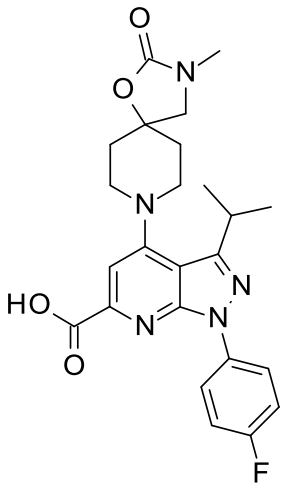
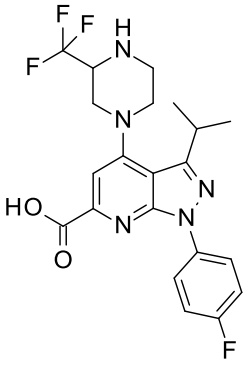
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A264		ácido 3-ciclobutil-4-[2-(1-metil-2-piperidil)etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	434	435
A265		ácido 3-ciclobutil-4-[2-metoxi-1-(metoximetil)etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	411	412

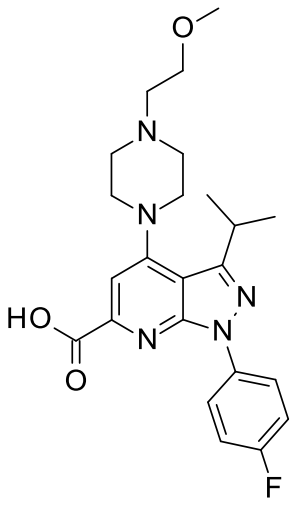
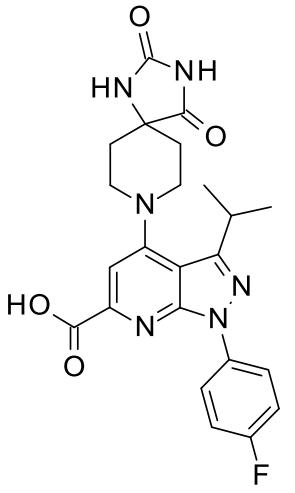
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A266		ácido 3-ciclobutil-4-[2-[isopropil(oxetan-3-il)amino]etoxi]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J3	450	451
A267		ácido 4-[4-(cianometil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E179	J1	431	432

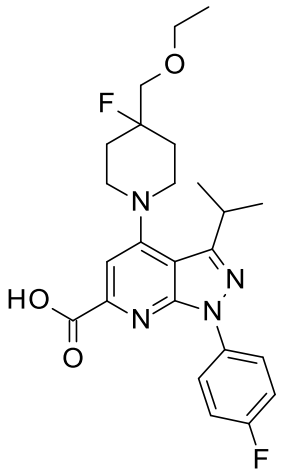
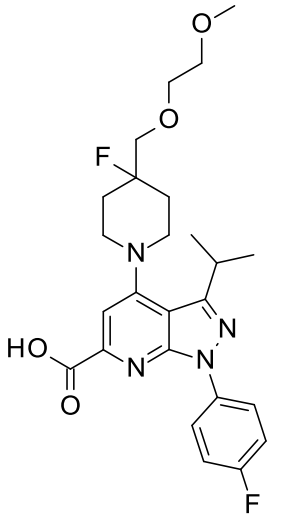
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A268		ácido 3-ciclobutil-4-(4-morfolino-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J10	461	462
A269		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E180	J1	459	460

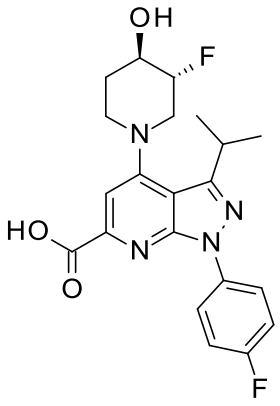
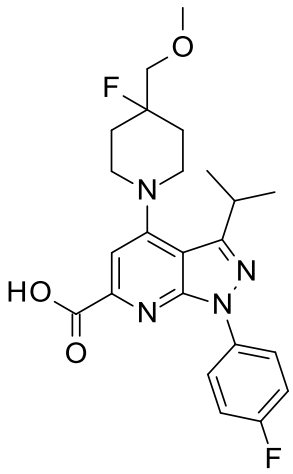
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A270		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2-morfolinoetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J10	489	490
A271		ácido 4-[(3aR,7aS)-1-acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J10, I25, J9 Ejemplo específico	459	458 (ESI-)

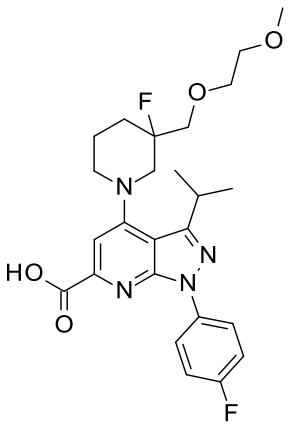
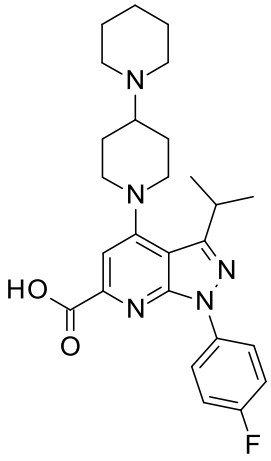
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A272		ácido 3-isopropil-1-(2-morfolino-4-piridil)-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E181	J6	481	482
A273		ácido 4-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E184	J1	455	456

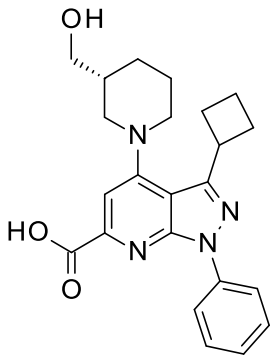
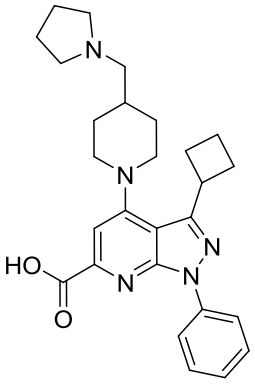
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A274		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E185	J1	467	468
A275		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E186	J1	451	452

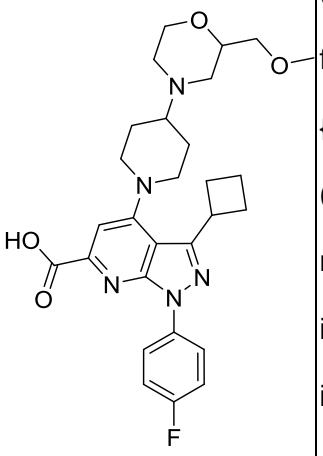
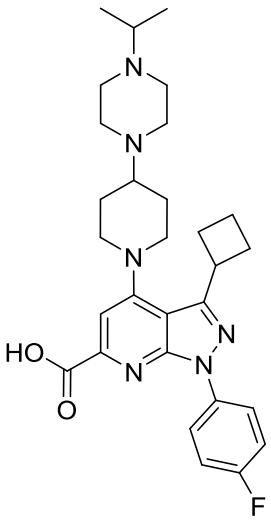
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A276		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E187	J1	441	442
A277		ácido 4-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E188	J1	466	467

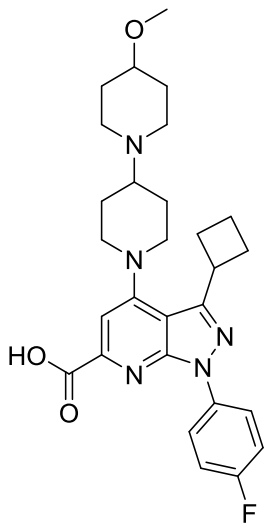
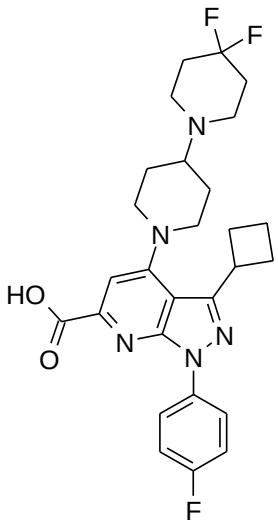
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A278		ácido 4-[4-(etoximetil)-4-fluoro-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E189	J1	458	459
A279		ácido 4-[4-fluoro-4-(2-metoxietoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E190	J1	488	489

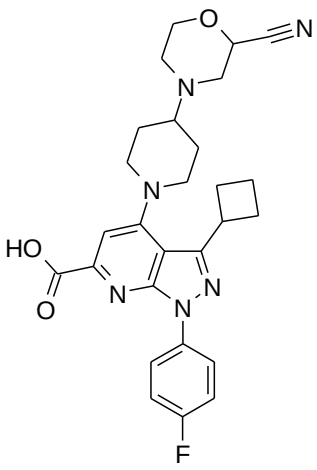
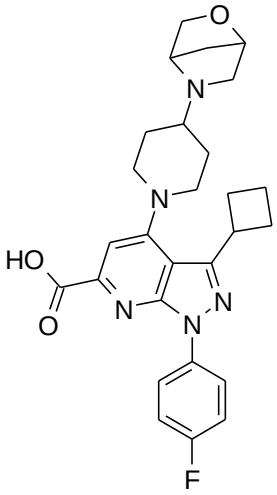
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A280		ácido 4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E191	J1	416	417
A281		ácido 4-[4-fluoro-4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E192	J1	444	445

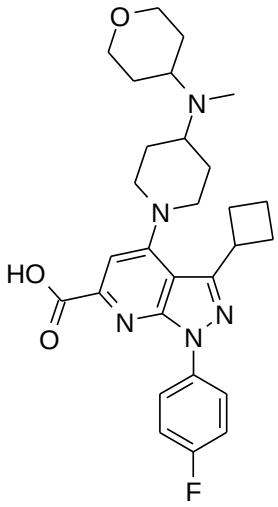
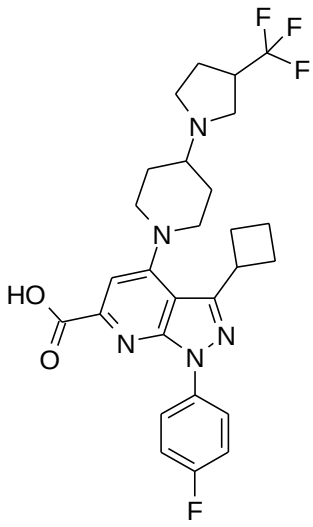
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A282		ácido 4-[3-fluoro-3-(2-metoxietoximetil)-1-piperidil]-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E193	J1	488	489
A283		ácido 1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E194	J1	465	466

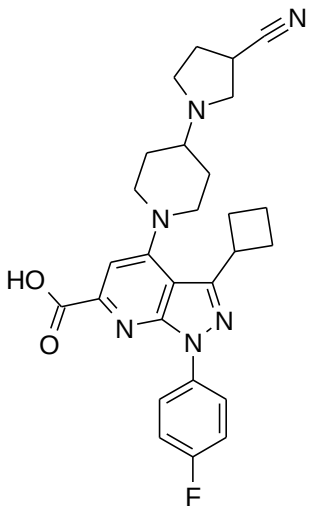
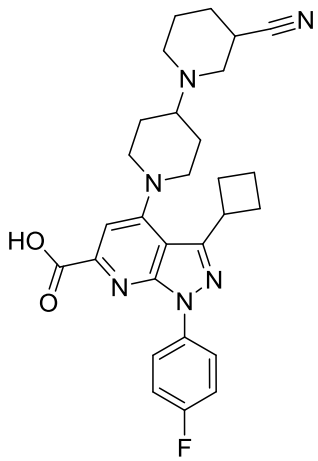
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A284		ácido 3-ciclobutil-4-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	Ejemplo específico J10	406	407
A285		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E357	J1, Ejemplo específico	459	460

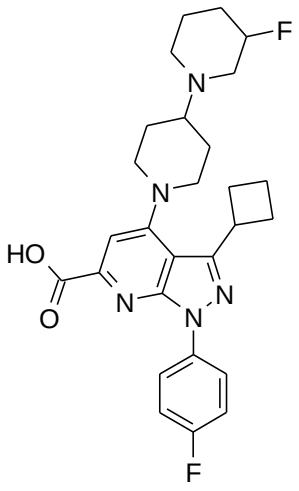
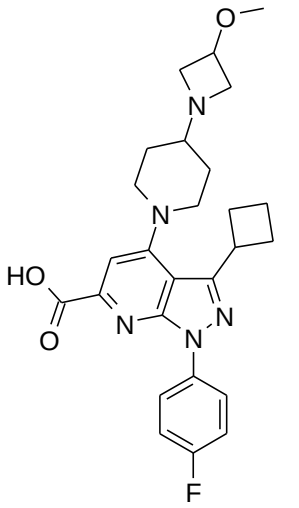
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A286		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil) morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E354	J1	523	523
A287		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E355	J1	520	521

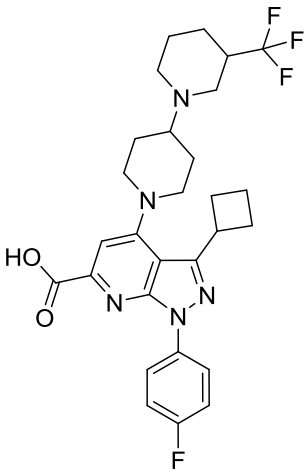
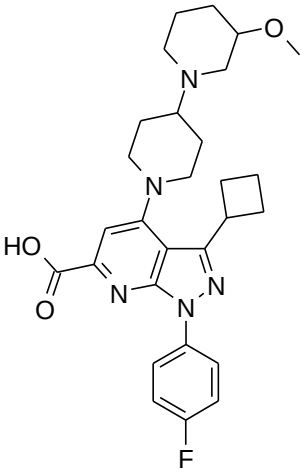
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A288		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E356	J1	507	508
A289		ácido 3-ciclobutil-4-(4,4-difluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E358	J1	513	514

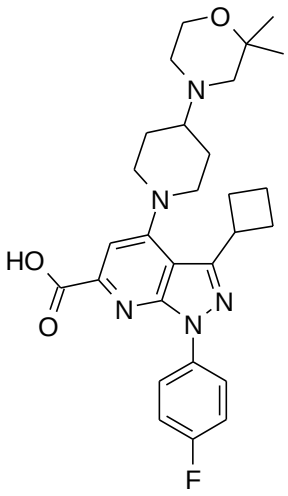
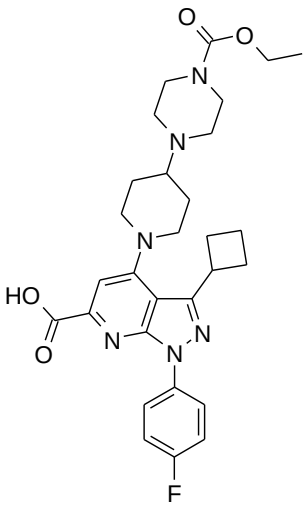
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A290		ácido 4-[4-(2-cianomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E359	J1	504	505
A291		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E360	J1	491	492

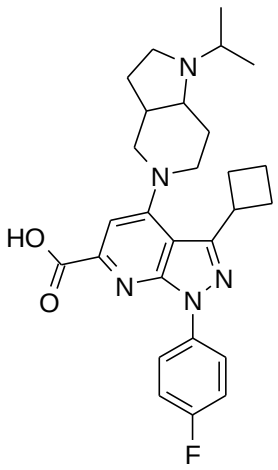
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A292		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E361	J1	507	508
A293		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E362	J1	531	532

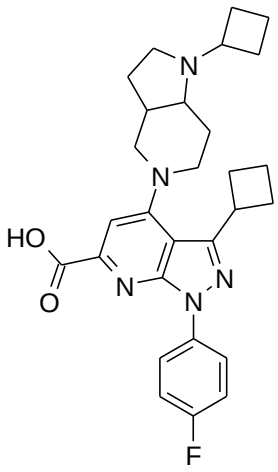
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A294		ácido 4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E363	J1	488	489
A295		ácido 4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E364	J1	502	503

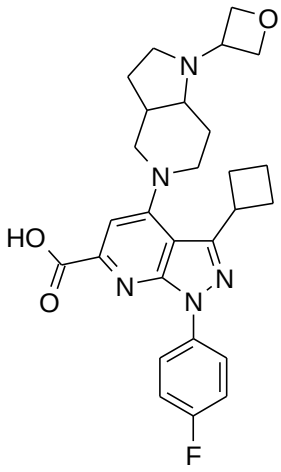
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A296		ácido 3-ciclobutil-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E365	J1	495	496
A297		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E366	J1A	479	480

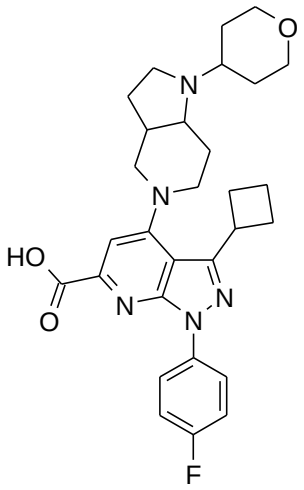
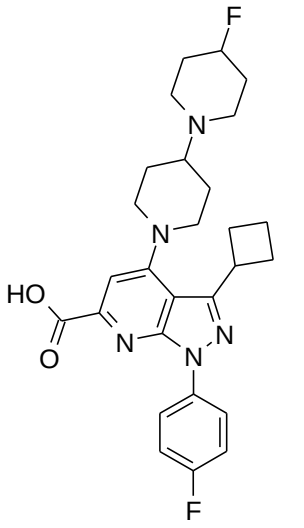
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A298		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E367	J1A	545	546
A299		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E368	J1A	507	508

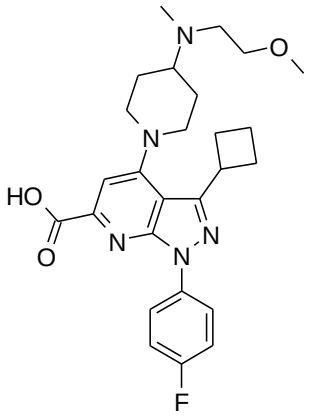
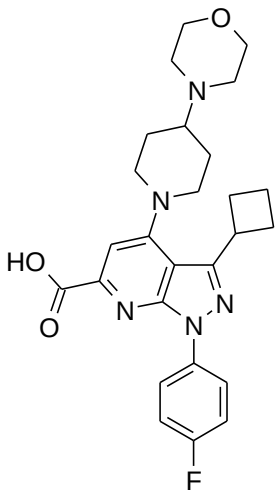
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A300		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E369	J1A	507	508
A301		ácido 3-ciclobutil-4-{4-[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E370	J1A	550	551

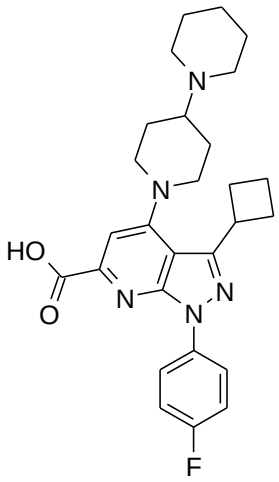
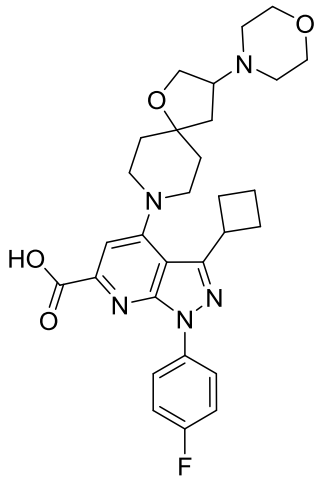
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A302		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E371	J1	477	478

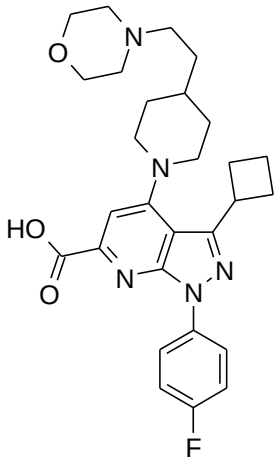
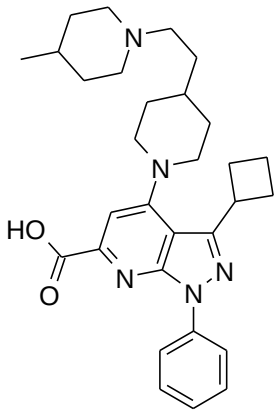
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A303		ácido 3-ciclobutil-4-(1-ciclobutiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E372	J1	489	490

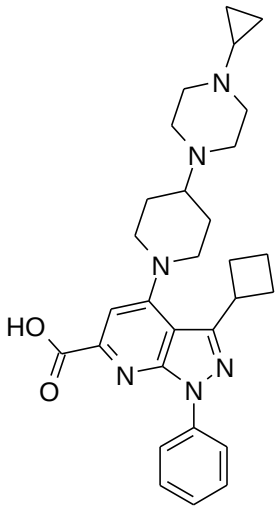
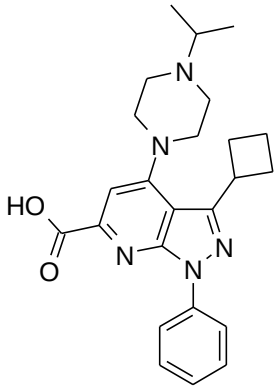
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A304		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxetan-3-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E373	J1	491	492

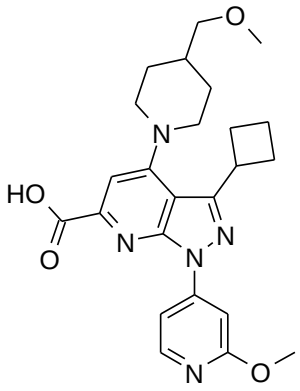
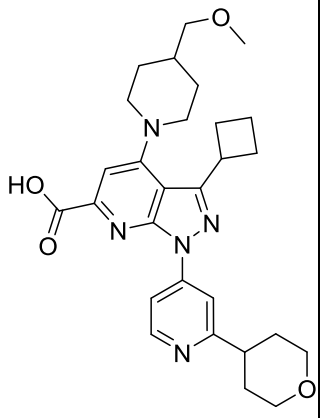
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A305		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E374	J1	519	520
A306		ácido 3-ciclobutil-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E375	J1	495	496

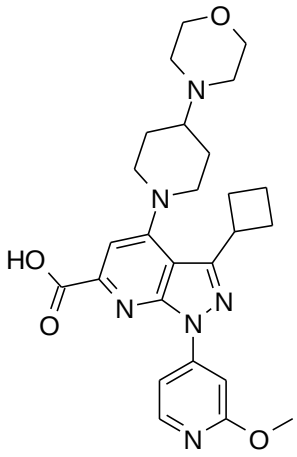
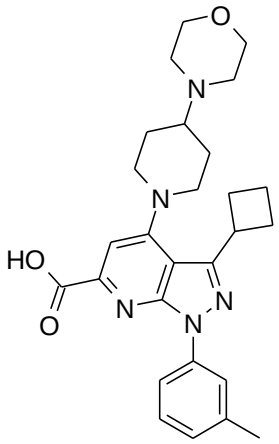
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A307		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E376	J1A	481	482
A308		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E377	J1	479	480

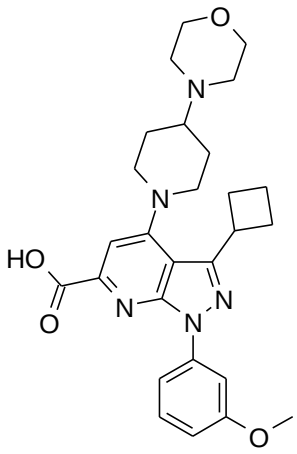
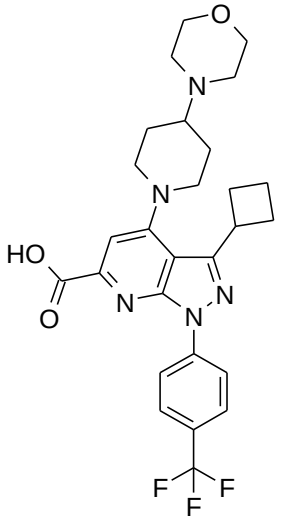
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A309		ácido 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E378	J1	477	478
A310		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(morfolin-4-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E381	J1	535	536

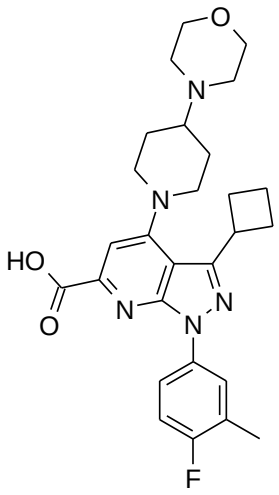
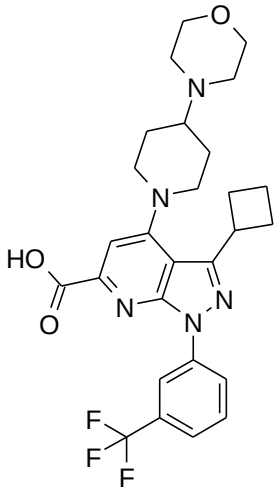
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A311		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E382	J1	507	508
A312		ácido 3-ciclobutil-4-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E383	J1	501	502

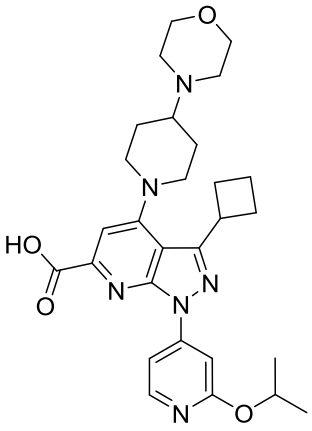
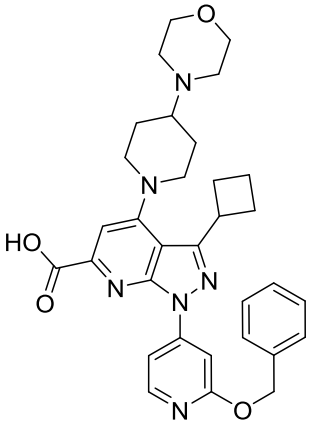
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A313		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E384	J1	500	501
A314		ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E385	J1	419	420

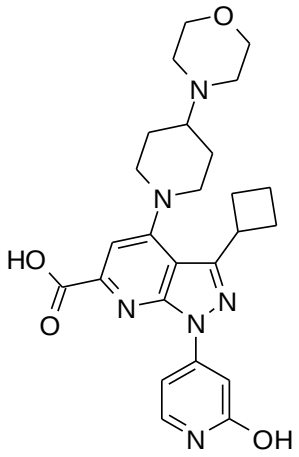
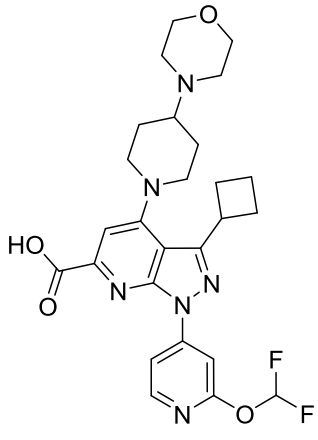
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A315		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E388	J1	451	452
A316		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E391	J1A	505	506

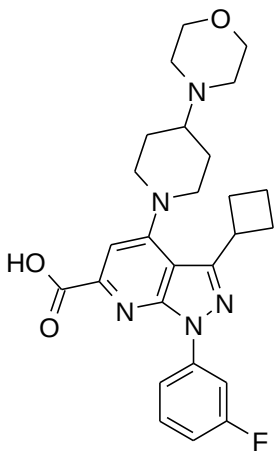
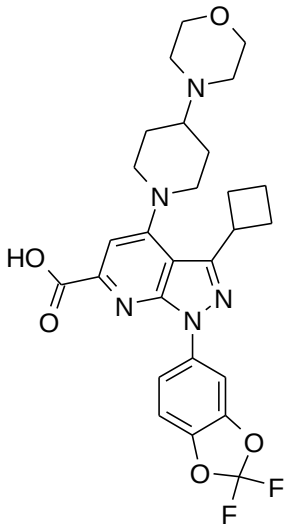
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A317		ácido 3-ciclobutil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E394	J1A	492	493
A318a		ácido 3-ciclobutil-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E395	Ejemplo específico J1A	475	476

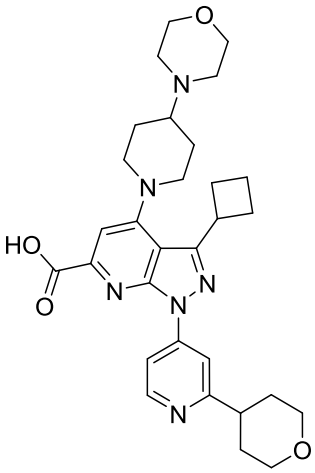
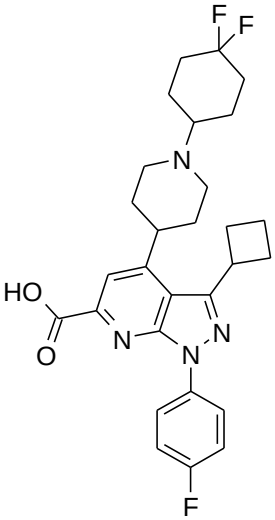
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A318b		ácido 3-ciclobutil-1-(3-metoxifenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E396	J1A	491	492
A319		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E397	J1A	529	530

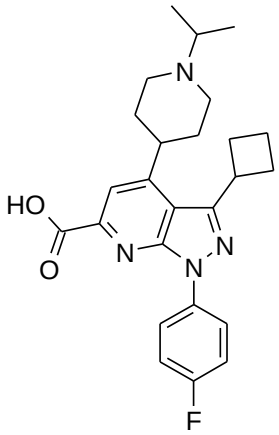
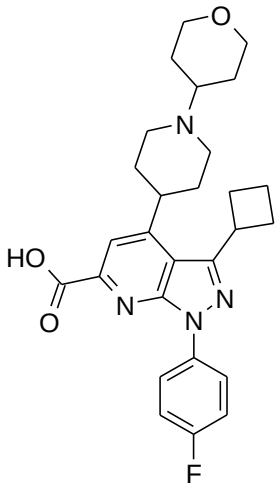
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A320		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E398	J1A	493	494
A321		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E399	J1A	529	530

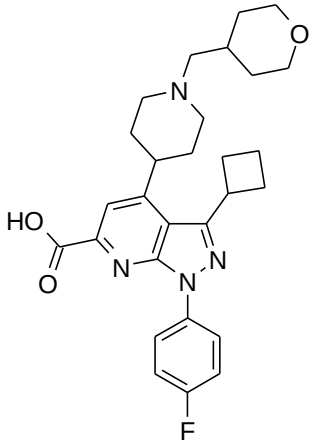
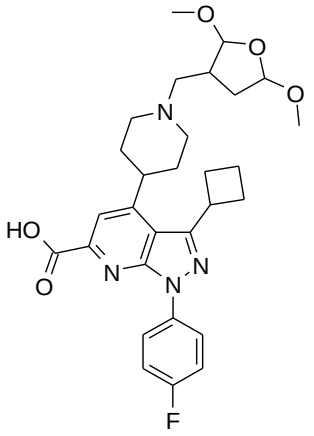
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A322		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E400	J1A	520	521
A323		ácido 1-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E401	J1A	568	569

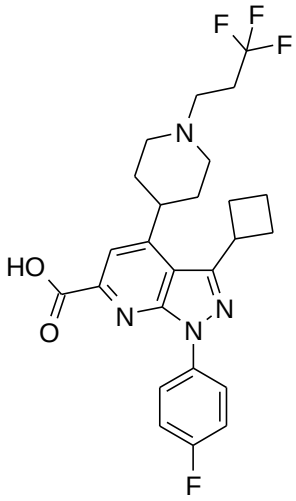
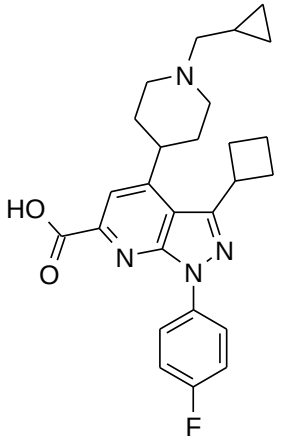
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A324		ácido 3-ciclobutil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E402	J1A	478	479
A325		ácido 3-ciclobutil-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E403	J1A	528	529

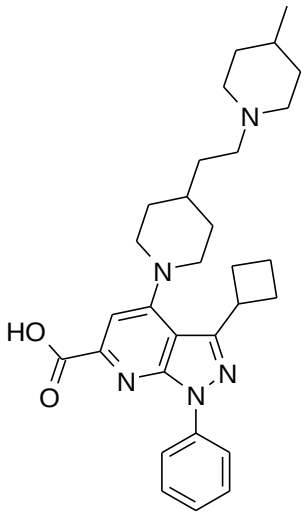
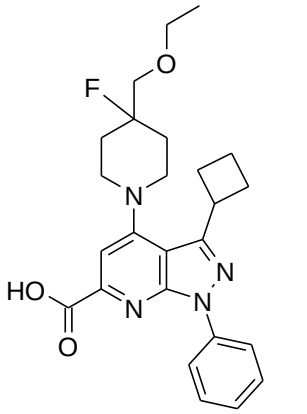
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A326		ácido 3-ciclobutil-1-(3-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E404	J1A	479	480
A327		ácido 3-ciclobutil-1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E405	J1A	541	542

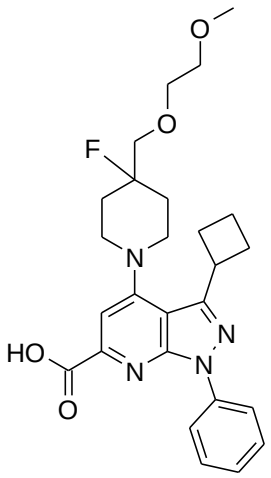
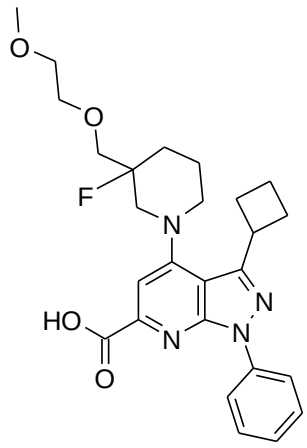
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A328		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E407	J1A	546	547
A329		ácido 3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E414	J1A	512	513

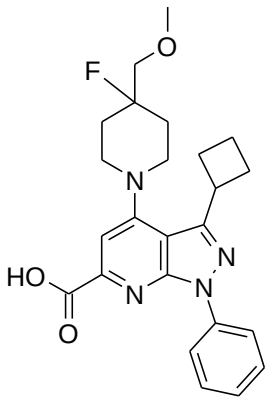
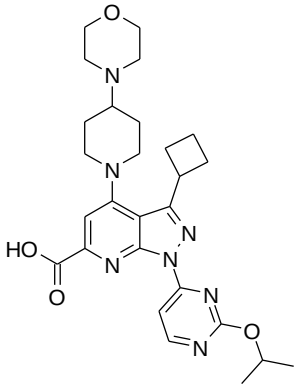
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A330		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E415	J1A	436	437
A331		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E416	J1A	478	479

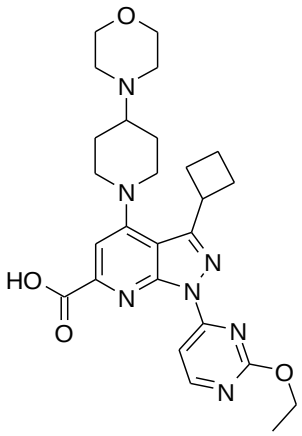
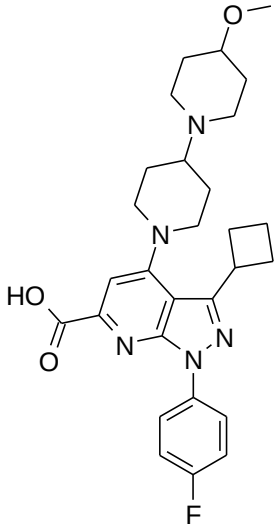
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A332		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E417	J1A	492	493
A333		ácido 3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E418	J1A	538	539

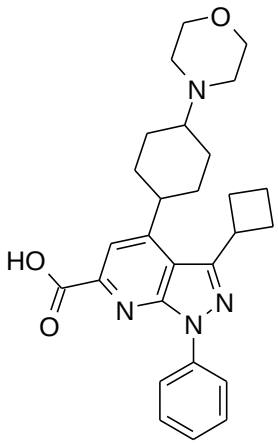
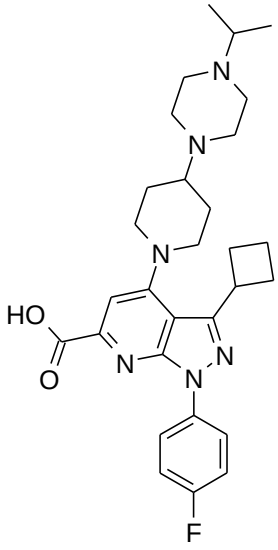
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A334		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil) piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E419	J1A	490	491
A336		ácido 3-ciclobutil-4-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E421	J1A	448	449

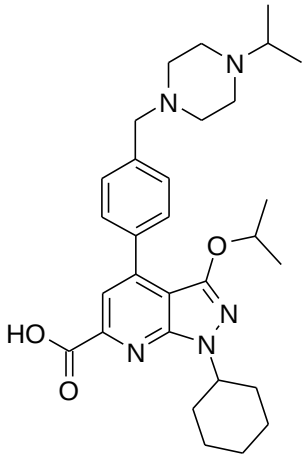
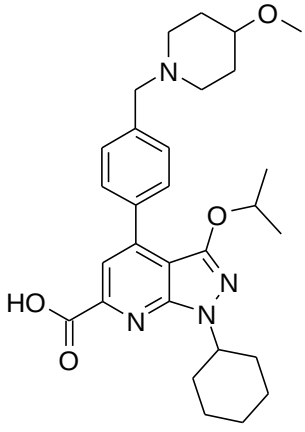
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A337		ácido 3-ciclobutil-4-{4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E412	J1A	501	502
A338		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E408	J1	452	453

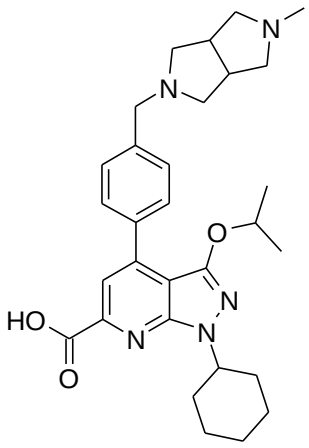
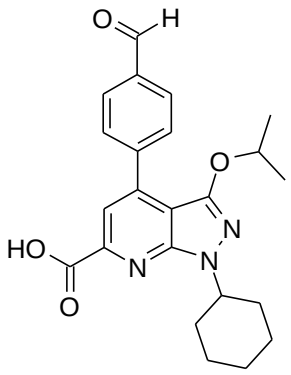
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A339		ácido 3-ciclobutil-4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E409	J1	482	483
A340		ácido 3-ciclobutil-4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E410	J1	482	483

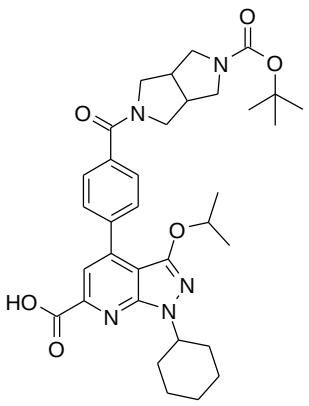
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A341		ácido 3-ciclobutil-4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E411	J1	438	439
A342		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E422	J11	521	522

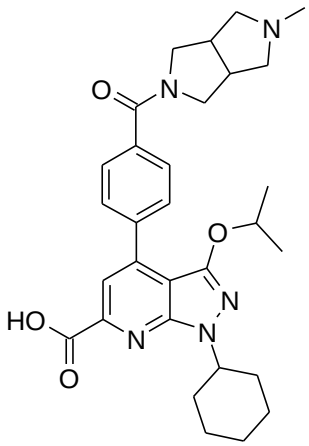
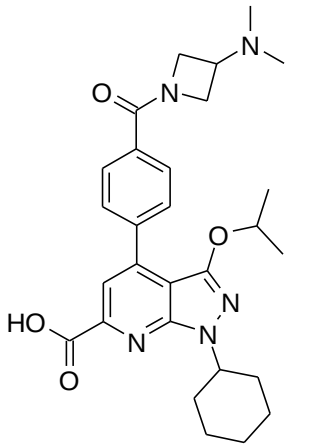
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A343		ácido 3-ciclobutil-1-(2-etoxipirimidin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E422	Ejemplo específico J11	507	508
A344		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E424	J1A	507	508

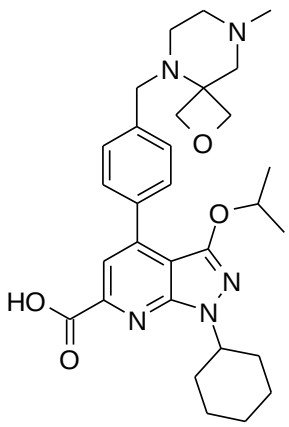
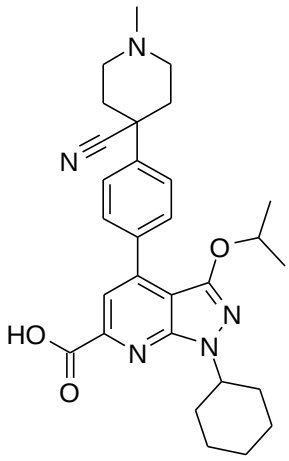
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A345		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E433	J1A	460	461
A346		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E434	J1	520	521

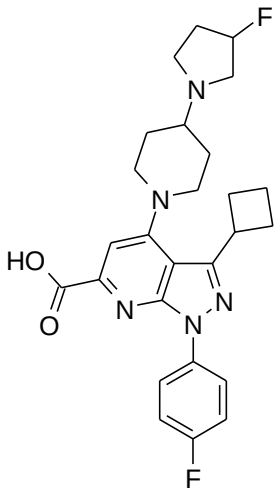
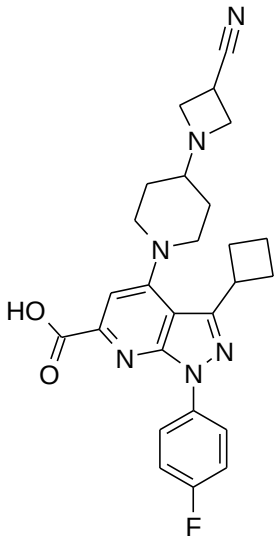
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A347		ácido 1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-(4-{[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E435	J1	519	520
A348		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E436	J1	506	507

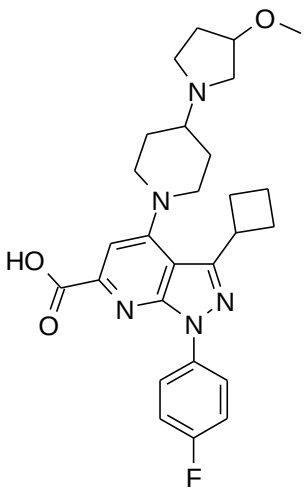
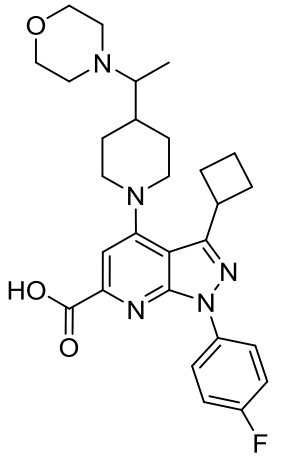
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A349		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E437	J1	517	518
A350		ácido 1-ciclohexil-4-(4-formilfenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E425	J1	407	408

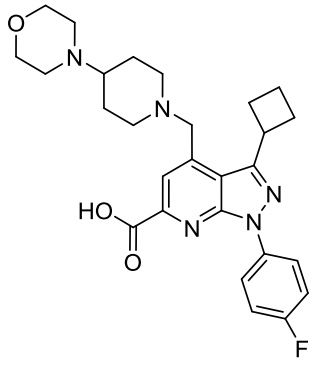
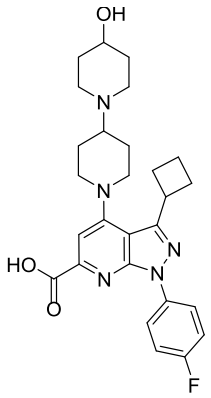
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A351		ácido 4-{4-[5-(*terc*-butoxicarbonil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil]fenil}-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E439	J1A	617	618

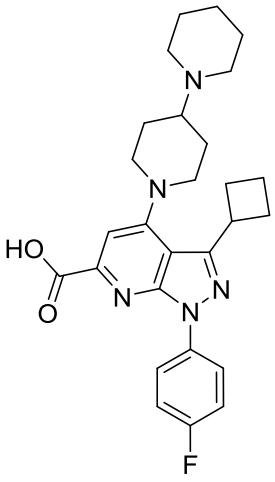
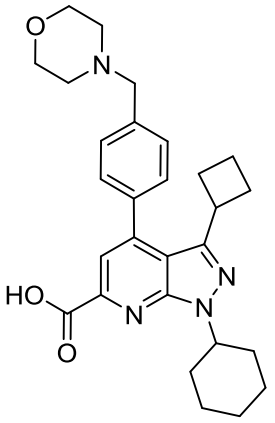
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A352		ácido 1-ciclohexil-4-[4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E440	J1A	531	532
A353		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E441	J1A	505	506

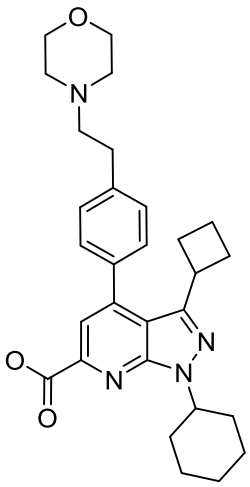
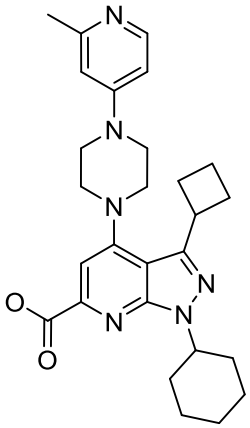
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A354		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(8-metil-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E444	J1A	533	534
A355		ácido 4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E445	J1A	501	502

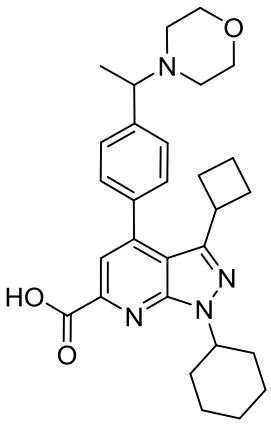
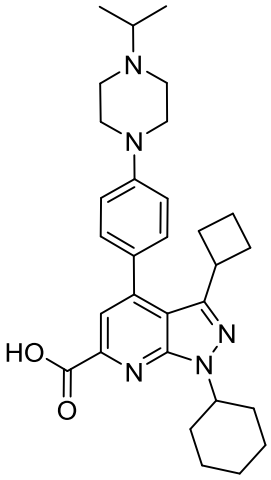
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A356		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E427	J1	481	482
A357		ácido 4-[4-(3-cianoazetidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E428	J1	474	475

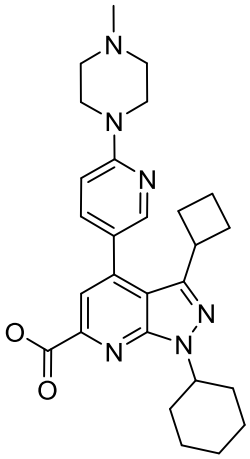
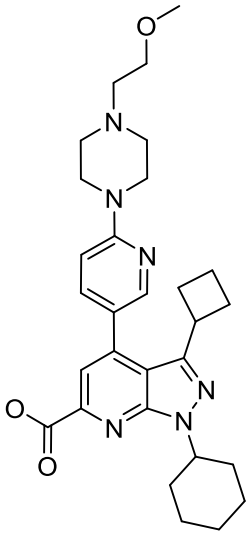
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A358		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E429	J1	493	494
A360		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E460	J1	507	508

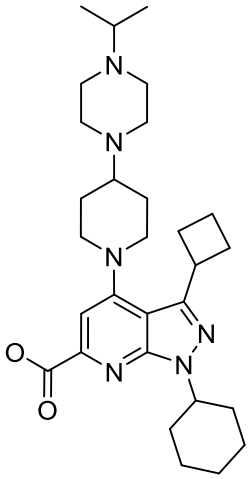
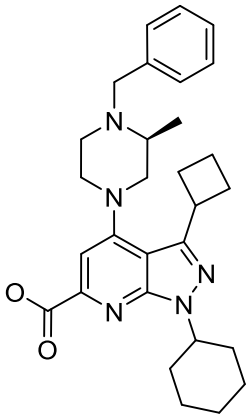
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A361		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP19	Ejemplo específico J13	493	494
A362		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E492	J1	493	494

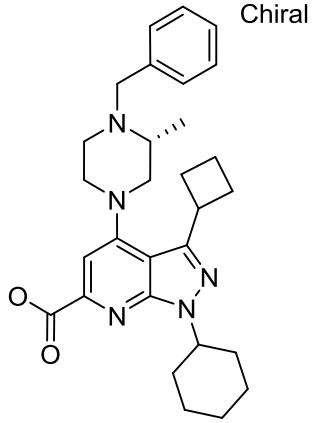
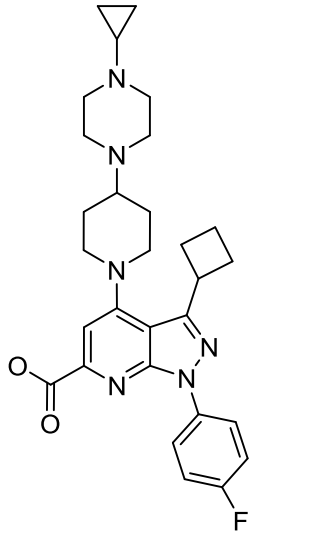
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A363		ácido 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E493	J1	493	494
A364		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP25, 364794-79-6	J14	474	475

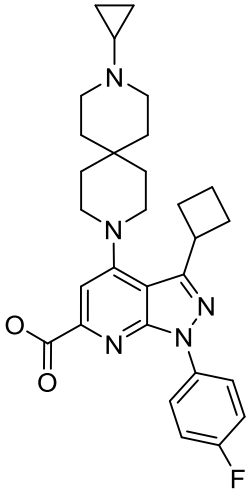
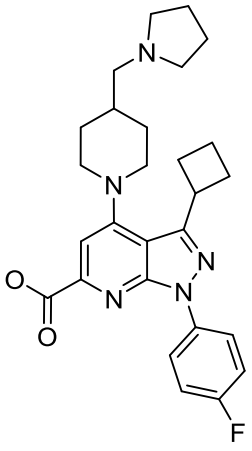
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A365		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP25, 115011 4-55-8	J14	488	489
A366		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E461	J1	474	475

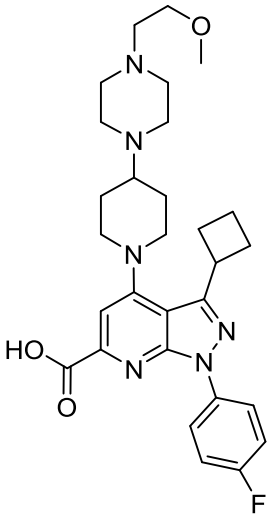
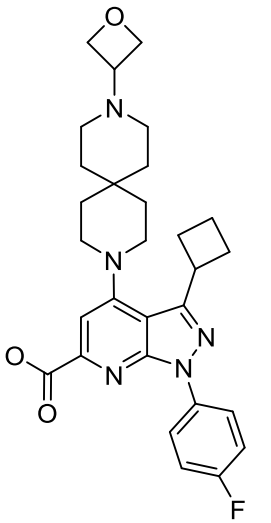
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A367		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP25, 120659 4-12-8	J14	488	489
A368		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP25, 107335 4-18-3	J14	501	502

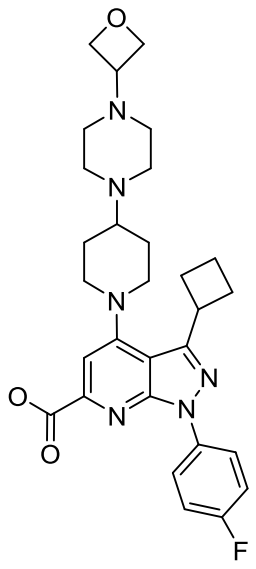
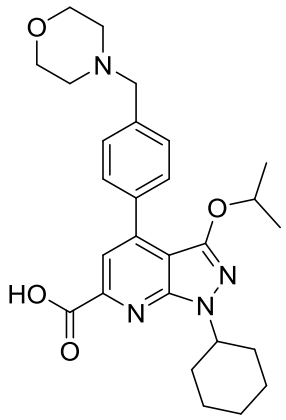
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A369		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A407, 109-01-3	J12	474	475
A370		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A407, 13484-40-7	J12	518	519

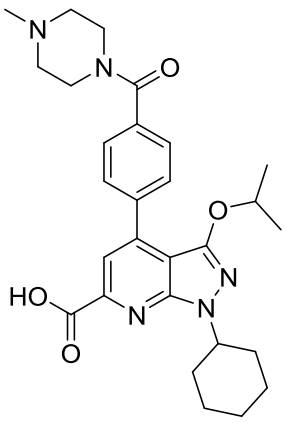
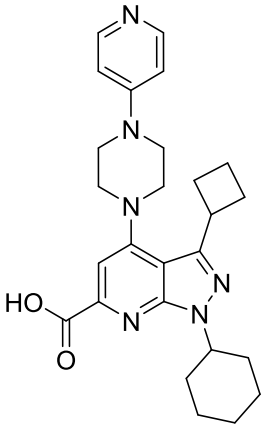
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A371		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E462	J1	508	509
A372		ácido 4-[(3*S*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E463	J1	487	488

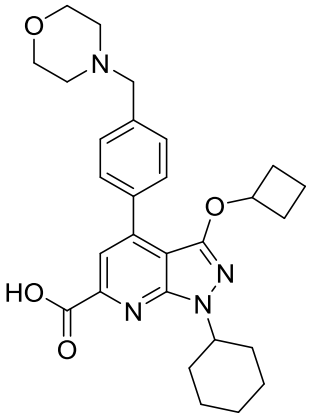
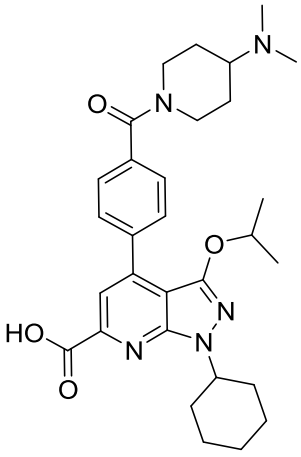
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A373		ácido 4-[(3*R*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E464	J1	487	488
A374		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E465	J1	518	519

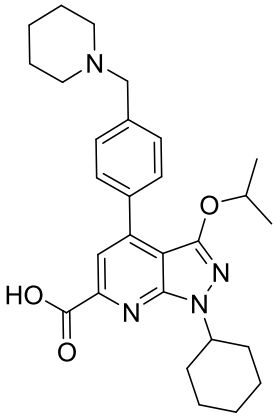
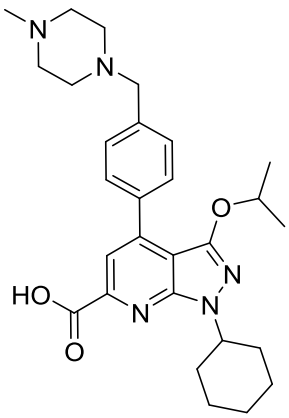
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A375		ácido 3-ciclobutil-4-(9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E466	J1	503	504
A376		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E467	J1	477	478

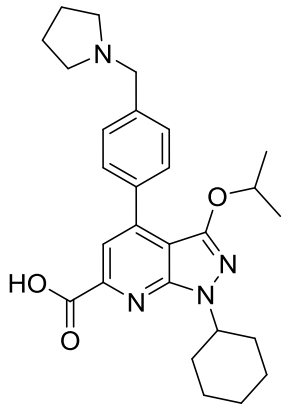
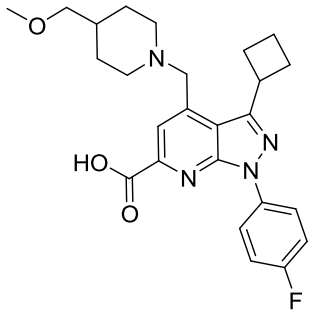
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A377		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E468	J1	536	537
A378		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[9-(oxetan-3-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E469	J1	519	520

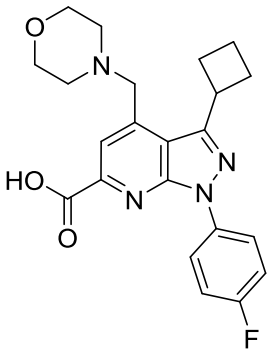
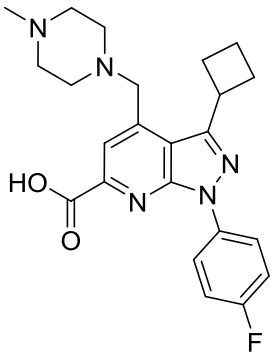
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A379		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E470	J1	534	535
A380		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E473	J1	479	479

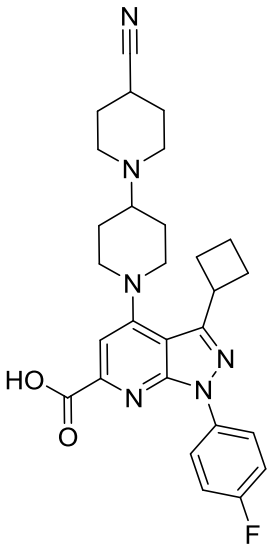
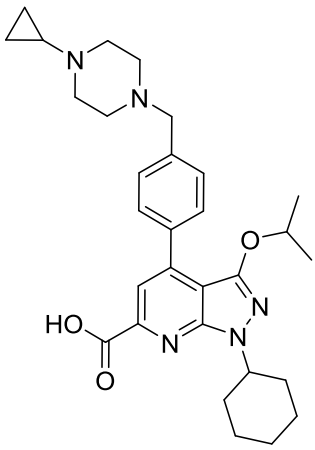
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A381		ácido 1-ciclohexil-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E474	J1	506	506
A382		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E475	J1	461	461

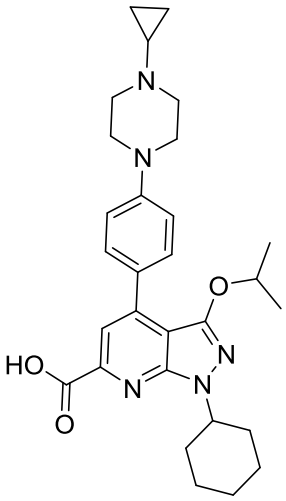
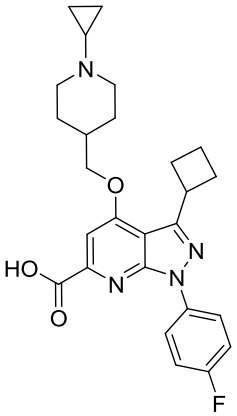
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A383		ácido 3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E476	J1	491	491
A384		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E477	J1	534	535

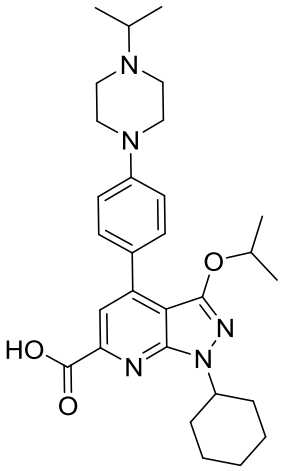
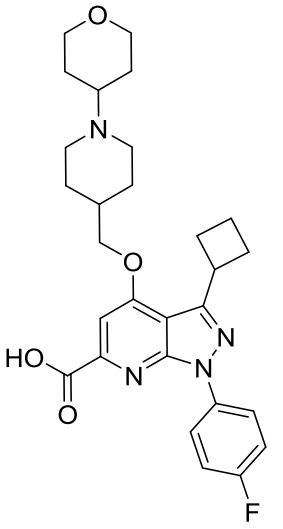
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A385		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(piperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E478	J1	477	477
A386		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E479	J1	492	492

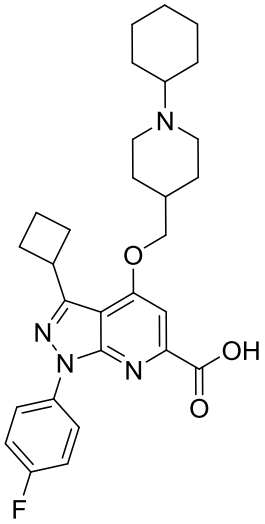
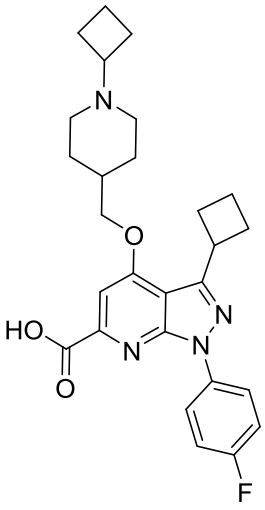
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A387		ácido 1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E480	J1	463	463
A388		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E481	J1	453	453

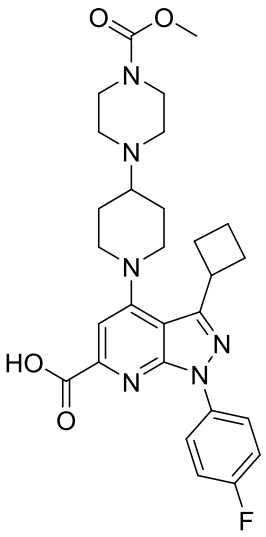
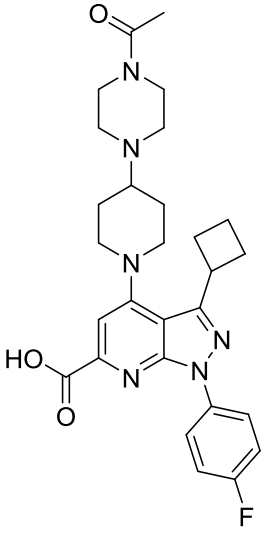
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A389		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E471	J1	410	411
A390		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E472	J1	423	424

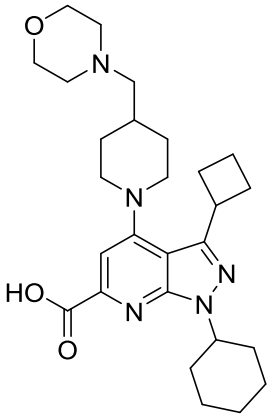
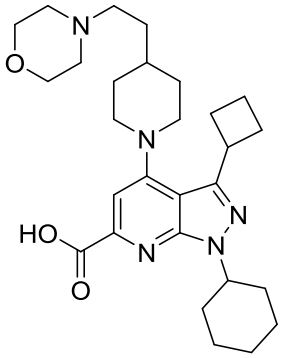
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A391		ácido 4-(4-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E485	J1	502	503
A392		ácido 1-ciclohexil-4-{4-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E482	J1	518	518

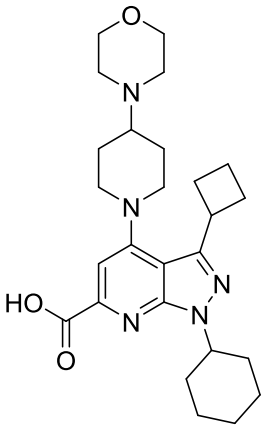
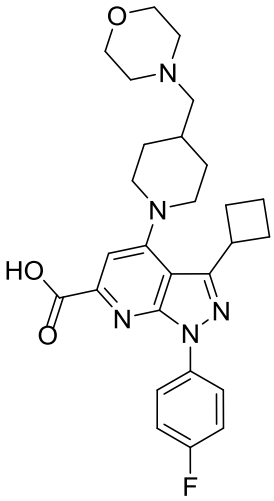
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A393		ácido 1-ciclohexil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E484	J1	503	504
A394		ácido 3-ciclobutil-4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP26 ALC09	J3	464	465

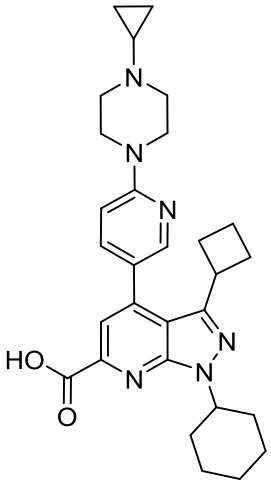
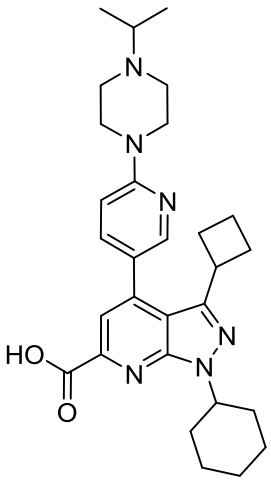
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A395		ácido 1-ciclohexil-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E483	J1	505	506
A396		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]metoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP26 ALC08	J3	508	509

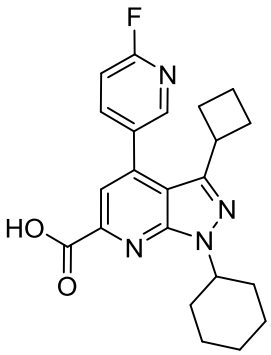
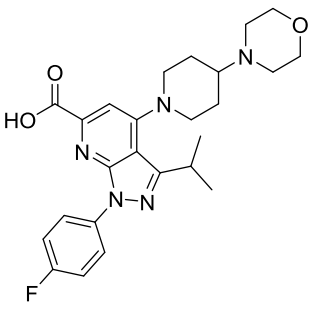
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A397		ácido 3-ciclobutil-4-[(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP26 ALC07	J3	506	507
A398		ácido 3-ciclobutil-4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP26 ALC06	J3	478	479

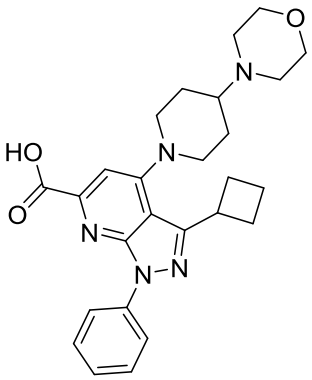
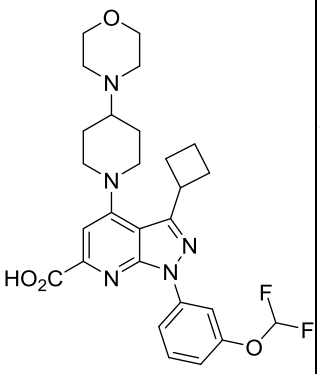
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A399		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(metoxicarbonil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E486	J1	536	537
A400		ácido 4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E487	J1	520	521

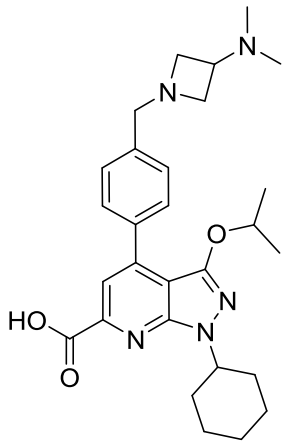
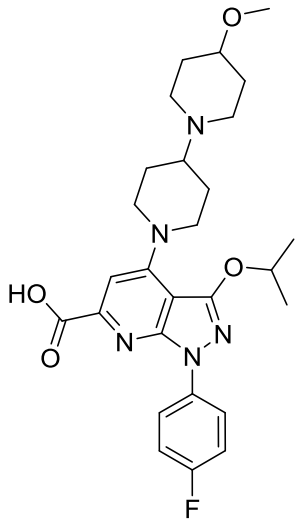
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A401		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E488	J1	481	482
A402		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E489	J1	495	496

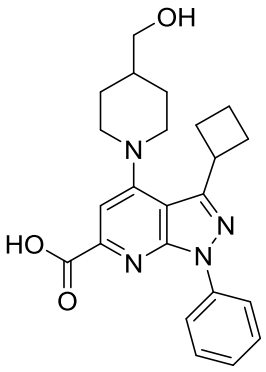
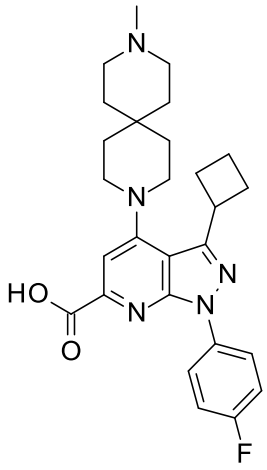
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A403		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E490	J1	467	468
A404		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E491	J1	493	494

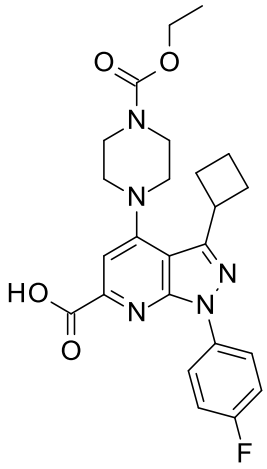
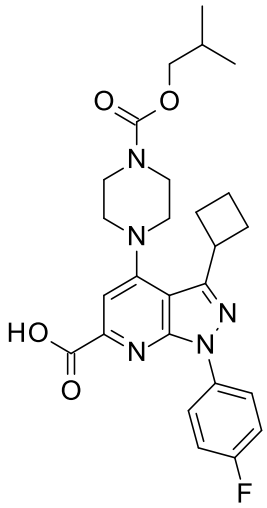
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A405		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A407, 20327-23-5	Ejemplo específico J12	500	501
A406		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	A407, 4318-42-7	J12	502	503

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A407		ácido 3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP25, 351019-18-6	J14	394	395
A408		ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP11, 442563-55-5	Ejemplo específico J10	467	468

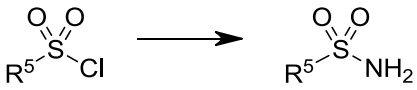
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A409		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J10	461	462
A410		ácido 3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E510	J1	527	528

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A411		ácido 1-ciclohexil-4-(4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}fenil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E426	J1A	491	492
A412		ácido 1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E511	J1A	511	512

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A413		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(hidroximetil) piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	HP10	J10, Ejemplo específico	406	407
A414		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E515	J1	477	478

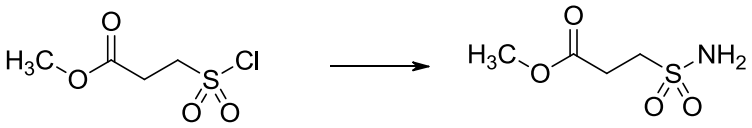
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
A415		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E516	J1	467	468
A416		ácido 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metilpropoxi)carbonil]piperazin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E517	J1	495	496

Método X1: Síntesis de sulfonamida



Se sigue un procedimiento similar al descrito en J. Org. Chem. (1968) 33(2), 897: Un matraz de fondo redondo se carga con el cloruro de sulfonilo y éter dietílico (0.06 M), se cierra herméticamente con un septo y se enfría en un baño de hielo. A la solución enfriada se añaden lentamente dos equivalentes molares de una solución en dioxano de amoniaco (0.5 M) y después el baño de refrigeración se retira. Después de 16 horas, la mezcla heterogénea resultante se filtra a través de un papel de filtro. Los volátiles se retiran del filtrado mediante evaporación rotatoria para dar la sulfonamida que se usa sin purificación adicional.

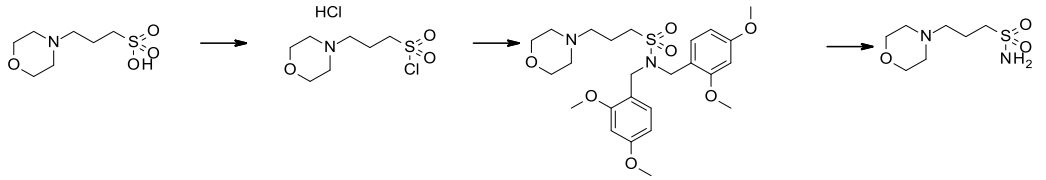
Síntesis ilustrativa de S2: 3-sulfamoilpropanoato de metilo



Una solución en dioxano de amoniaco (0.5 M, 10.5 ml, 5.25 mmol, 2.05 equiv.) se añadió a 0 ºC a una solución de 3-(clorosulfonil)propanoato de metilo (CAS: 15441-07-3, 0.476 g, 2.55 mmol) en éter dietílico (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después 16 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Método X2: Síntesis de sulfonamida

Síntesis de 3-morfolinopropano-1-sulfonamida S10



Etapa 1: cloruro de 3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonilo

Se añadió ácido 3-morfolinopropanosulfónico (CAS: 1132-61-2, 0.63 g, 3.0 mmol) a cloruro de tionilo (4.0 ml, 54.8 mmol, 18 equiv.). Se añadió dimetilformamida (0.1 ml, 1.2 mmol, 0.4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (4 ml) y se goteó en heptano. Sucedió la precipitación y el sobrenadante se retiró. El residuo disuelto en diclorometano se goteó en pentano. El sobrenadante se retiró y el sólido se secó para dar clorhidrato de cloruro de 3-morfolinopropanosulfonilo.

Etapa 2: N,N-bis[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonamida

Se añadieron bis(2,4-dimetoxibencil)amina (CAS: 20781-23-1, 0.32 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) y carbonato potásico (0.28 g, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) a una solución de clorhidrato de cloruro de 3-morfolinopropanosulfonilo (0.26 g, 1.0 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con heptano/acetato

de etilo (100/0 a 0/100) para dar *N*,*N*-bis[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-morfolino-propano-1-sulfonamida.

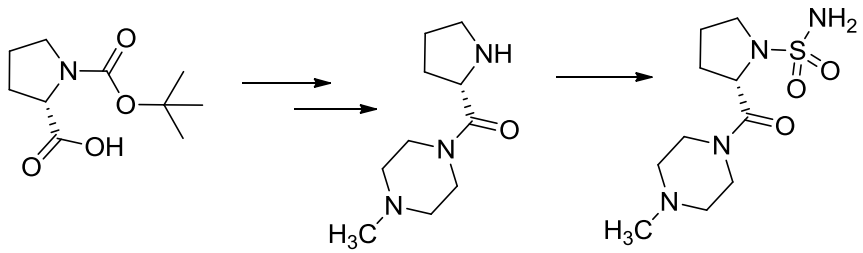
Etapa 3: 3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonamida

Se añadió ácido trifluoroacético (0.8 ml, 10.4 mmol, 39 equiv.) a una solución de *N*,*N*-bis[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-morfolino-propano-1-sulfonamida (0.135 g, 0.27 mmol) en diclorometano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después con una mezcla 9:1 de diclorometano/isopropanol. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Como una preparación alternativa de S10, se calentaron 3-cloropropano-1-sulfonamida (3.15 g, 20.0 mmol), morfolina (1.84, 21.0 mmol), carbonato sódico (4.24 g, 40.0 mmol) y yoduro sódico (300 mg, 2.0 mmol) en dioxano anhidro (70 ml) a 70 ºC durante un día. Se permitió que la suspensión se enfriara a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas con un enjuague de MTBE. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre sílice (NH_4OH acuoso concentrado del 0 al 4 %/CH_3CN) para dar el compuesto del título (1.47 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.41 (s, 2H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 6H), 2.10-2.02 (m, 2H); MS (DCI) *m/z* 209 $(M+H)^+$.

Método X3. Síntesis de sulfonamida

Síntesis de (2S)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonamida S11

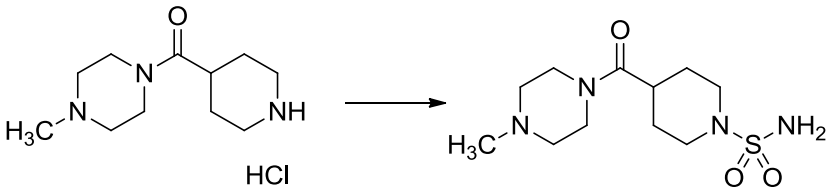


El compuesto del título puede prepararse por el método descrito en Ebden, et al. Sol. Int. PCT WO2004 011443, ejemplo 25, sustituyendo clorhidrato de *N*-metilpiperidina por clorhidrato de dimetilamina. A 1-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolina (5.0 g) en DCM (50 ml) a 5 ºC se añadió diciclohexilcarbodiimida (5.22 g) y *N*-hidroxisuccinimida (2.91 g). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas. El sólido se filtró y el filtrado se enfrió a 5 ºC. A esta mezcla se añadió trietilamina (9.80 ml) y clorhidrato de *N*-metilpiperidina (4.7 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se añadió H_2O (50 ml) y las fases se separaron. La fracción orgánica se lavó con carbonato sódico saturado (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml). Después, esto se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad para proporcionar (2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Después, esto se trató con HCl acuoso 4 M (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a sequedad al vacío. Después, una solución del residuo en dioxano se trató con 2 gramos de trietilamina y 10 gramos de sulfamida, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días antes de enfriarse. Los sólidos se retiraron por filtración y se

lavaron con metanol. El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

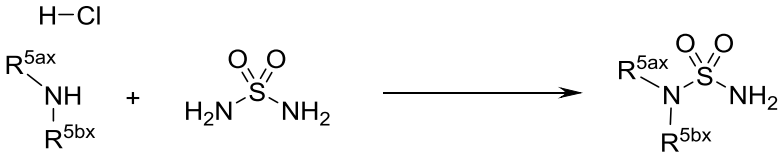
Método X4. Síntesis de sulfonamida

Síntesis de 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonamida S12



Una solución de clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanona en dioxano se trató con 5 equivalentes de trietilamina y 10 equivalentes de sulfamida y se calentó a reflujo durante 3 días. Después, la mezcla se enfrió y se filtró, y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado y los lavados se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

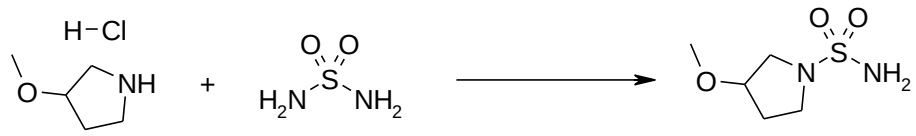
Método X4B. Síntesis de sulfamidas



Una solución de clorhidrato de amina (de 1 a 2 equiv.) en dioxano se trata con trietilamina (de 1.1 a 2.2 equiv.), y sulfamida (de 1 a 2 equiv.) y se somete a reflujo hasta que se observa conversión completa. Después, la mezcla se enfría a TA y el residuo

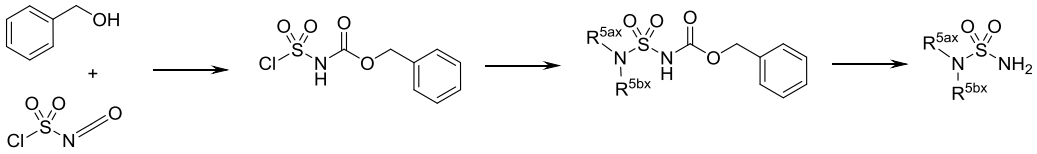
se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el derivado de sulfamida deseado.

Síntesis ilustrativa del compuesto S14



Una solución de clorhidrato de 3-metoxipirrolidina ([136725-50-3], 136 mg, 0.98 mmol) en dioxano (2 ml) se trató con trietilamina (0.2 ml, 1.4 mmol) y sulfamida (7803-58-9, 130 mg, 1.3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió a TA y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH (9/1) para dar el compuesto del título.

Método X5. Síntesis de sulfamidas



Etapa 1: (clorosulfonil)carbamato de bencilo

Una solución de isocianato de clorosulfonilo ([1189-71-5], 1 equiv.) en DCM anhidro (2.5 vol.) se enfría en un baño de aceite en una atmósfera de argón. Se añade gota a gota alcohol bencílico ([100-51-6], 1 equiv.) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y se deja calentar a TA. La mezcla de reacción se trata, cuando no queda más material de partida, añadiendo *n*-pentano. El precipitado se filtra, se lava con *n*-pentano y se seca a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: *Sulfamida protegida con N-benciloxicarbonilo*

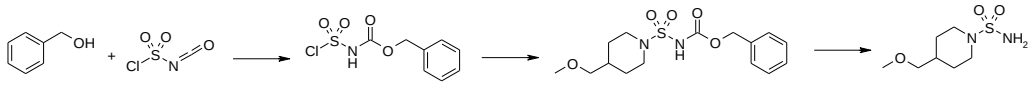
Una solución de amina (1 equiv.) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.2 equiv.) en DCM anhidro (10 vol.) se enfría en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añade el compuesto de la Etapa 1 (1.2 equiv.) y después de 5 minutos, la solución se deja calentar hasta TA. La mezcla de reacción se somete a tratamiento cuando no queda más material de partida, añadiendo agua. La fase orgánica se diluye, se separa y se lava sucesivamente con una solución acuosa 1 M de HCl y una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. La muestra en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida o se suspende en una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo (9/1), se somete a reflujo durante 15 minutos y después se deja enfriar a TA. El precipitado se recoge por filtración, se lava con una mezcla de *n*-heptano/acetato de etilo (9/1) y se seca a 40 ºC a presión reducida para dar la sulfamida protegida con *N*-benciloxicarbonilo deseada.

Etapa 3: *Sulfamida N-desprotegida*

Una solución de sulfamida protegida con *N*-benciloxicarbonilo (1 equiv.) en THF o MeOH (20 vol.) se desgasifica con nitrógeno. Se añade $Pd(OH)_2$ al 20 % p/p y la mezcla de reacción se purga con H_2. La mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo) hasta que no se observa más material de partida. Se añade más $Pd(OH)_2$ al 20 % si es necesario. La mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de tierra de diatomeas, que se lava

con THF o MeOH. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa o por cromatografía en columna ultrarrápida o se usa como tal en la siguiente etapa.

Síntesis ilustrativa del intermedio S15: 4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonamida



Etapa 1: (clorosulfonil)carbamato de bencilo

Una solución de isocianato de clorosulfonilo ([1189-71-5], 8.1 g, 57.4 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota alcohol bencílico ([100-51-6], 5.9 ml, 57.4 mmol) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se dejó calentar a TA. Después de 10 minutos, se añadió *n*-pentano (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-pentano y se secó a 40 ºC a presión reducida para dar el compuesto del título.

Etapa 2: [4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonil]carbamato de bencilo

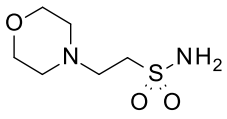
Una solución de clorhidrato de 4-(metoximetil)piperidina ([399580-55-3], 1.0 g, 6.0 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.3 ml, 13.3 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de argón. Se añadió (clorosulfonil)carbamato de bencilo de la Etapa 1 (1.8 g, 7.2 mmol) y después de 5 minutos, la solución se dejó calentar hasta TA. Después de 3 horas, se

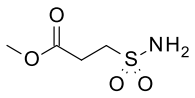
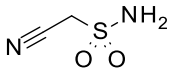
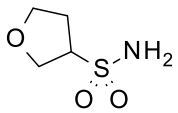
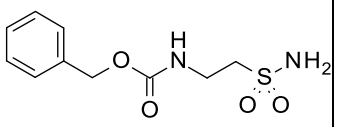
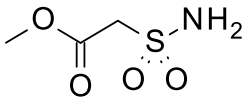
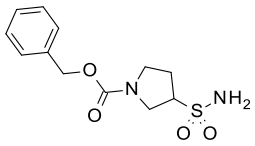
añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml) y la agitación se continuó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de HCl (2 x 10 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para dar el compuesto del título.

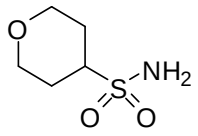
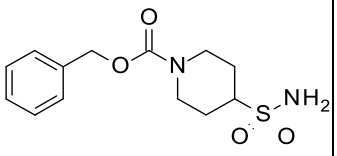
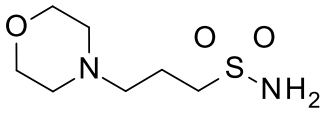
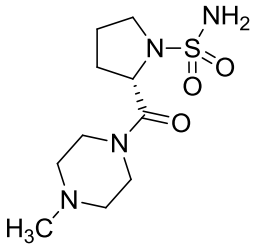
Etapa 3: 4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonamida

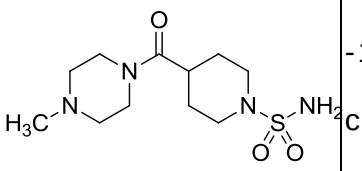
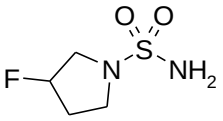
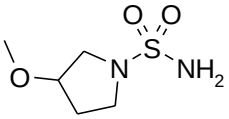
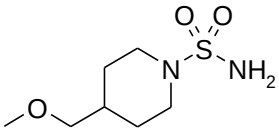
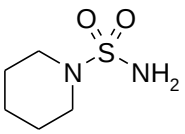
Una solución del compuesto de la Etapa 2 (570 mg, 1.8 mmol) en THF (11 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 % (p/p, 114 mg) y la mezcla de reacción se purgó con H_2. La mezcla se agitó durante 20 horas a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de tierra de diatomeas. que se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

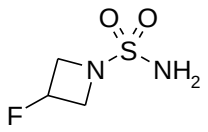
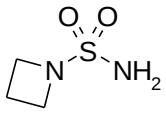
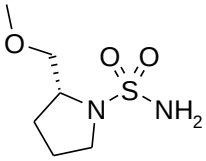
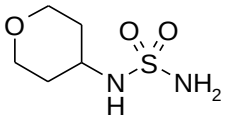
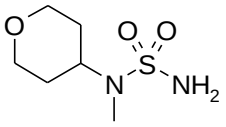
Tabla XIV. Lista de sulfonamidas

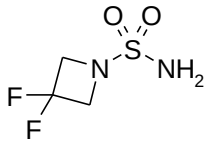
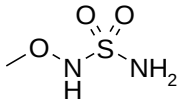
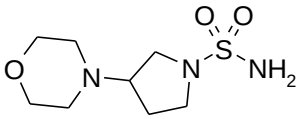
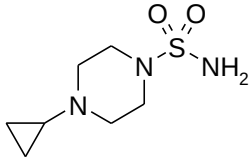
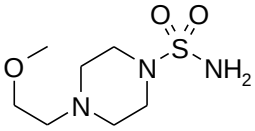
Int.	**Estructura**	**Nombre**	**MP**	**método**	**PM**	**Mes**
S1		2-morfolinoetanosulfonamida	103654-84-8	X1	194	

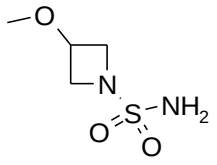
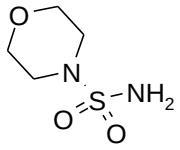
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S2		3-sulfamoilpropanoato de metilo	15441-07-3	Ejemplo específico X1	167	
S3		cianometanosulfonamida	27869-04-1	X1	120	
S4		tetrahidrofurano-3-sulfonamida	1207346-29-9	X1	151	
S5		*N*-(2-sulfamoiletil)carbamato de bencilo	52530-50-4	X1	258	259
S6		2-sulfamoilacetato de metilo	52530-50-4	X1	153	
S7		3-sulfamoilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo	1035173-74-0	X1	284	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S8		tetrahidro-2*H*-piran-4-sulfonamida	1058131-55-7	X1	165	
S9		4-sulfamoilpiperidin-1-carboxilato de bencilo	287953-54-2	X1	298	
S10		3-morfolinopropano-1-sulfonamida	1132-61-2	Ejemplo específico X2	208	209
S11		(2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonamida	15761-39-4	Ejemplo específico X3	276	

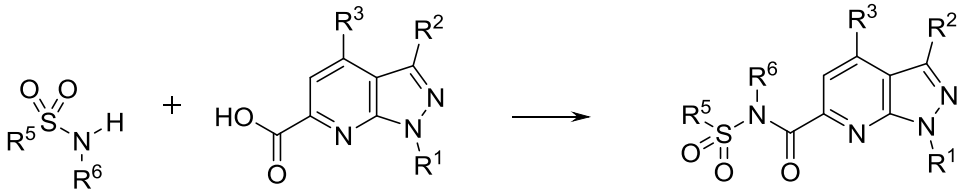
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S12		4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonamida	1018826-44-2	Ejemplo específico X4	290	
S13		3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida	7803-58-9, 169750-17-8	X4B	168	
S14		3-metoxipirrolidin-1-sulfonamida	7803-58-9, 136725-50-3	Ejemplo específico X4B	180	
S15		4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 399580-55-3	Ejemplo específico X5	208	
S16		piperidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 110-89-4	X5	164	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S17		3-fluoroazetidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 617718-46-4	X5	154	
S18		azetidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 503-29-7	X5	136	
S19		(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 84025-81-0	X5	194	
S20		diamida *N*-oxan-4-ilsulfúrica	1189-71-5, 38041-19-9	X5	180	
S21		diamida *N*-metil-*N*-oxan-4-ilsulfúrica	1189-71-5, 220641-87-2	X5	194	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S22		3,3-difluoroazetidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 288315-03-7	X5	172	
S23		diamida *N*-metoxisulfúrica	1189-71-5, 593-56-6	X5	126	
S24		3-(morfolin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 53617-37-1	X5	235	
S25		4-ciclopropilpiperazin-1-sulfonamida	1189-71-5, 20327-23-5	X5	205	
S26		4-(2-metoxietil)piperazin-1-sulfonamida	1189-71-5, 13484-40-7	X5	223	

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
S27		3-metoxiazetidin-1-sulfonamida	1189-71-5, 148644-09-1	X5	166	
S28		morfolin-4-sulfonamida	1189-71-5, 110-91-8	X5	166	

Método Y1: Síntesis de acilsulfonamida y acilsulfamato a partir de ácido carboxílico

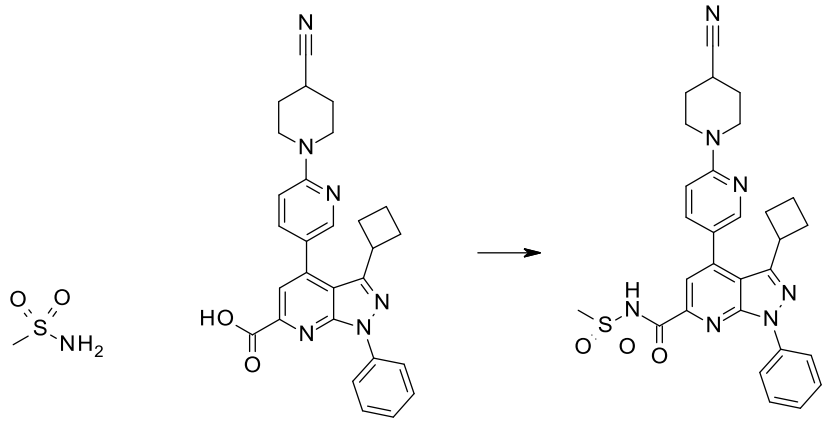


Se añade EDC•HCl (CAS 25952-538, de 1.0 a 4.0 equiv.) a TA a una solución en agitación de ácido carboxílico, sulfonamida o sulfamato (de 1.0 a 4.0 equiv.) y 4-(dimetilamino) piridina (CAS 1122-58-3, de 0.1 a 2.0 equiv.) en diclorometano o/y THF o/y acetona o/y acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se observa una conversión completa. La mezcla de reacción puede someterse a tratamiento o el disolvente puede evaporarse y el residuo se purifica por precipitación, por cromatografía en columna ultrarrápida o por HPLC preparativa para producir la acilsulfonamida o acilsulfamida del título. Para tratar la mezcla de reacción, el

disolvente puede evaporarse, y después el residuo se reparte entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, HCl acuoso 0.5 N y salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. Como alternativa, la mezcla de reacción puede concentrarse sin un tratamiento excesivo. El residuo se purifica por precipitación, por cromatografía en columna ultrarrápida o por HPLC preparativa, para producir la acilsulfonamida o acilsulfamato del título.

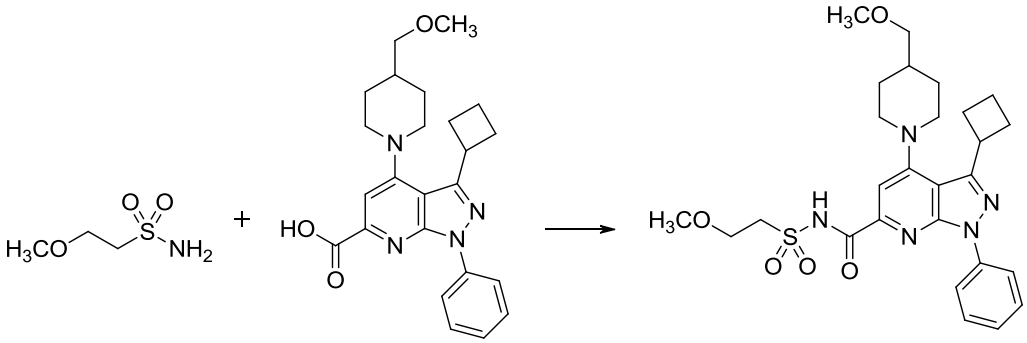
Como alternativa, pueden prepararse acilsulfonamidas o acilsulfamatos de la siguiente manera. Una solución del ácido carboxílico (1 equiv.) en diclorometano, dicloroetano o dimetilformamida puede tratarse con carbodiimidazol (1-2.5 equiv.), agitarse a temperatura ambiente a 65 °C durante 0.5-3 horas. Después, puede añadirse la sulfonamida o sulfamato (1-3 equiv.) y opcionalmente bis(trimetilsilil)amida potásica, hidruro sódico o trietilamina, seguido de 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (1-3 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina opcional (1-2 equiv.), y la mezcla de reacción se agita a 20-60 °C durante 2-16 horas. Después, la mezcla de reacción puede concentrarse y el residuo purificarse.

Síntesis ilustrativa del compuesto 71: 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



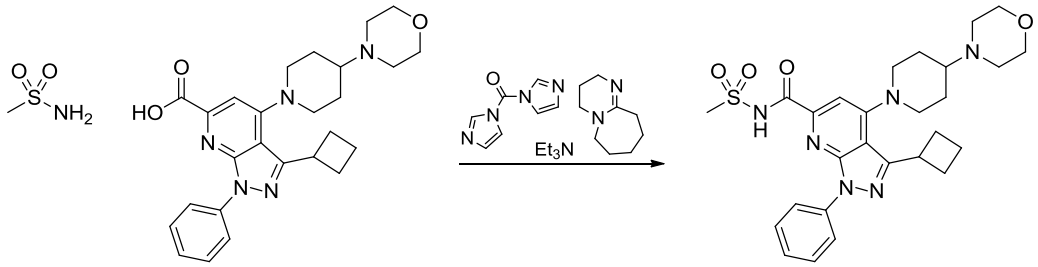
Se añadió EDC•HCl (CAS 25952-538, 24.6 g, 128.3 mmol) a TA a una solución en agitación del intermedio A056 (30.7g, 64.1 mmol), metanosulfonamida (CAS 3144-09-0, 12.2 g, 128.3 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (CAS 1122-58-3, 3.1 g, 25.7 mmol) en DCM (1 l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 horas. La solución se diluyó con DCM (700 ml), se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml), HCl acuoso 0.5 N (500 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (500 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con DCM/acetato de etilo. El compuesto se suspendió en acetonitrilo y se sometió a reflujo hasta disolución completa. La solución caliente se vertió en agua caliente (700 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El volumen de reacción se redujo a un tercio en un flujo de nitrógeno a 80 ºC. El precipitado se recogió por filtración y se secó a 40 ºC a presión reducida.

Síntesis ilustrativa del compuesto 256: 3-ciclobutil-N-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



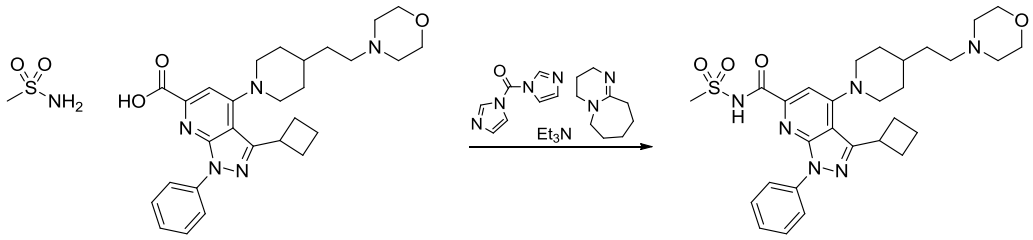
En un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación se añadió ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A136, 40 mg, 0.095 mmol) disuelto en 600 µl de dicloroetano, seguido de carbodiimidazol (34 mg, 0.21 mmol) en 600 µl de dicloroetano. La mezcla se agitó a 42 °C durante dos horas. Después, se añadió 2-metoxietanosulfonamida (40 mg, 3 equiv., 0.28 mmol), seguido de 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (43 ul, 3 equiv., 0.28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN al 0-100 %/agua (TFA al 0.1 %)). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0.1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0.5 min A al 10 %, 0.5-6.0 min gradiente lineal de A al 10-100 %, 6.0-7.0 min A al 100 %, 7.0-8.0 min gradiente lineal de A al 100-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 328: 3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



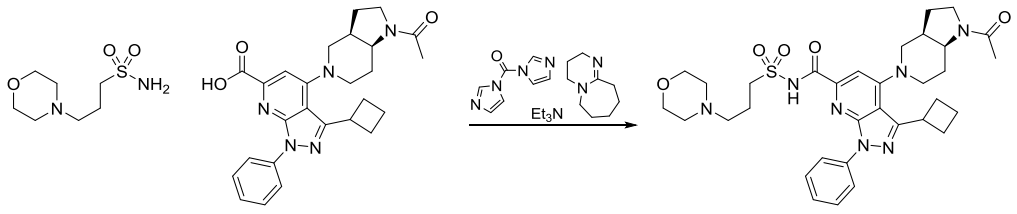
Se agitaron ácido 3-ciclobutil-4-(4-morfolino-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A268, 139 mg, 0.30 mmol) y carbonil diimidazol (73 mg, 0.45 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a temperatura ambiente durante 50 minutos. Después, se añadió metanosulfonamida (57 mg, 0.60 mmol), seguido de trietilamina (125 µl, 0.90 mmol) y la suspensión se agitó durante una noche. Se añadió gota a gota DBU (45 µl, 0.30 mmol) a la suspensión, que se agitó durante more y cuarenta minutos antes de añadir DBU adicional (22.5 µl, 0.15 mmol) y la solución se calentó a 50 ºC durante más de 4 horas. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en una columna preparativa Waters® Atlantis® T3 (30 mm × 100 mm) con un gradiente del 20 al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 40 ml/min para dar el compuesto del título (70 mg).

Síntesis ilustrativa del compuesto 331: 3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-4-[4-(2-morfolinoetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A270, 118 mg, 0.24 mmol) y carbonil diimidazol (78 mg, 0.48 mmol) en DMF anhidra (1.5 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron metanosulfonamida (46 mg, 0.48 mmol) y trietilamina (67 µl, 0.48 mmol), seguido de adición lenta, gota a gota, de DBU (54 µl, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos más, se diluyó con agua (8 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna preparativa Waters® Atlantis® T3 (30 mm × 100 mm) con un gradiente del 20 al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 40 ml/min para dar el compuesto del título (46 mg).

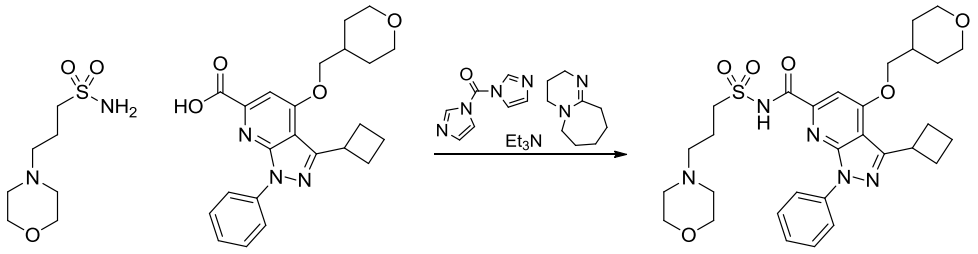
Síntesis ilustrativa del compuesto 332: 4-[(3aR,7aS)-1-acetiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-3-ciclobutil-N-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 4-[(3a*R*,7a*S*)-1-Acetil-3,3a,4,6,7,7a-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-1-fenil-

pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A271, <0.5 mmol) y carbonil diimidazol (243 mg, 1.5 mmol) en DMF anhidra (4 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron trietilamina (210 µl, 1.5 mmol) y una solución de 3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonamida (S10, 313 mg, 1.5 mmol) en acetonitrilo anhidro (400 µl), seguido de adición lenta gota a gota de DBU (75 µl, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se añadió gota a gota más DBU (45 µl, 0.30 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora antes de diluirse con agua (20 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna preparativa Waters® Atlantis® T3 (30 mm × 100 mm) con un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 40 ml/min para dar el compuesto del título (74 mg).

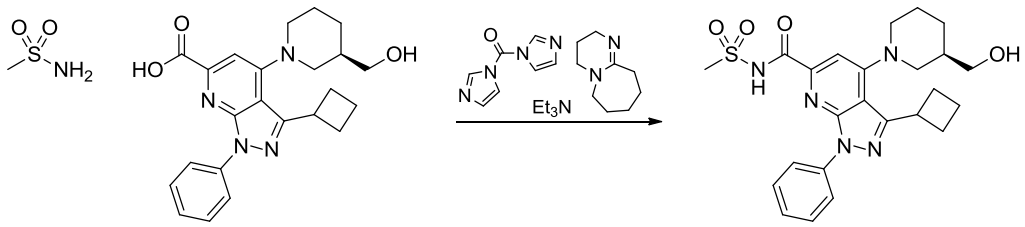
Síntesis ilustrativa del compuesto 347: 3-ciclobutil-N-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A148, 102 mg, 0.25 mmol) y carbonil diimidazol (61 mg, 0.38 mmol) en DMF anhidra (1.6 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron una solución de 3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonamida (S10, 104 mg,

0.50 mmol) en DMF (0.4 ml) y trietilamina (70 µl, 0.50 mmol), seguido de adición lenta, gota a gota, de DBU (56 µl, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante treinta minutos más, se diluyó con agua (8 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Atlantis® T3 (30 mm × 100 mm) con un gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 50 ml/min para dar el compuesto del título (61 mg).

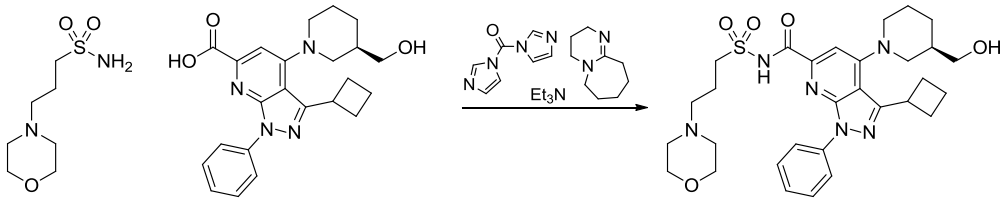
Síntesis ilustrativa del compuesto 349: 3-ciclobutil-4-[(3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-(metanosulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A284, 57 mg, 0.14 mmol) y carbonil diimidazol (46 mg, 0.28 mmol) en DMF anhidra (1.0 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. Después, se añadieron metanosulfonamida (27 mg, 0.28 mmol) y trietilamina (39 µl, 0.28 mmol), seguido de adición lenta, gota a gota, de DBU (31.5 µl, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó más de 30 minutos, se diluyó con agua (8 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Atlantis® T3 C18 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato

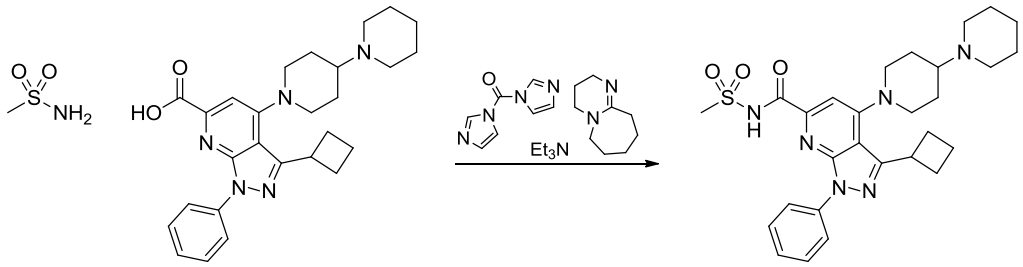
amónico acuoso 10 mM a 50 ml/min para dar el compuesto del título (17 mg).

Síntesis ilustrativa del compuesto 350: 3-ciclobutil-4-[(3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-N-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



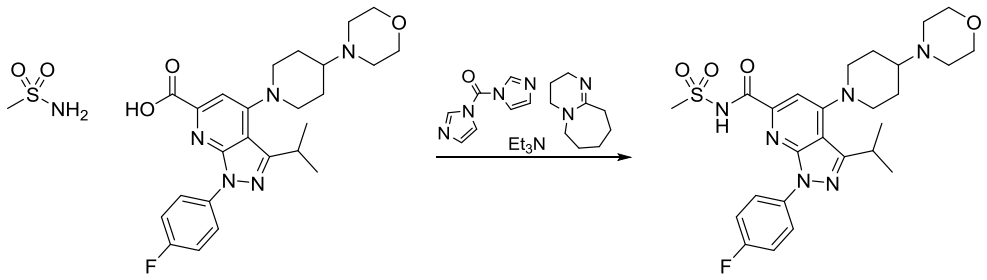
Se agitaron ácido 3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A284, 61 mg, 0.15 mmol) y carbonil diimidazol (49 mg, 0.30 mmol) en DMF anhidra (1.0 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. Después, se añadieron una solución de 3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonamida (S10, 63 mg, 0.30 mmol) en acetonitrilo anhidro (200 µl) y trietilamina (42 µl, 0.30 mmol), seguido de adición lenta, gota a gota, de DBU (34 µl, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante más de 30 minutos, se diluyó con agua (8 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Atlantis® T3 C18 (30 × 150 mm) con un gradiente del 40 al 70 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 50 ml/min para dar el compuesto del título (30 mg).

Síntesis ilustrativa del compuesto 365: 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A081, 51 mg, 0.11 mmol) y carbonil diimidazol (28 mg, 0.17 mmol) en DMF anhidra (600 µl) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron metanosulfonamida (21 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (31 µl, 0.22 mmol), seguido de DBU (25.5 µl, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se concentró y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM a 50 ml/min para dar el compuesto del título (30 mg).

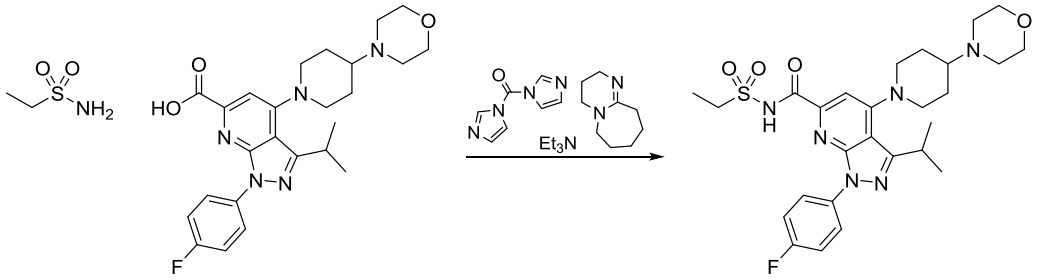
Síntesis ilustrativa del compuesto 411: 1-(4-fluorofenil)-N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A408, 70

mg, 0.15 mmol) y carbonil diimidazol (37 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidra (800 µl) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron metanosulfonamida (29 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (42 µl, 0.30 mmol), seguido de adición lenta de DBU (34 µl, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

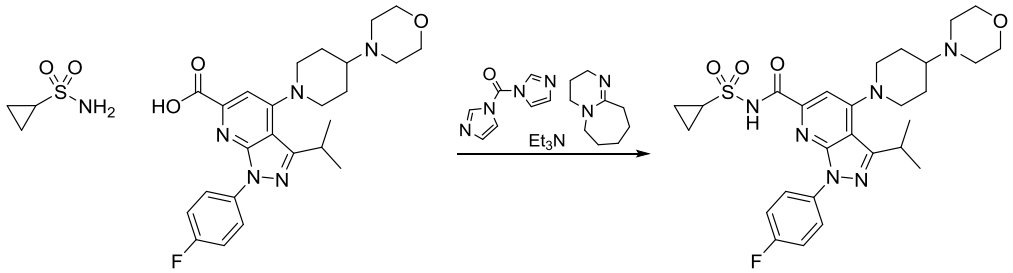
Síntesis ilustrativa del compuesto 413: N-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A408, 70 mg, 0.15 mmol) y carbonil diimidazol (37 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidra (800 µl) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron etanosulfonamida (33 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (42 µl, 0.30 mmol), seguido de la adición lenta de DBU (34 µl, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un

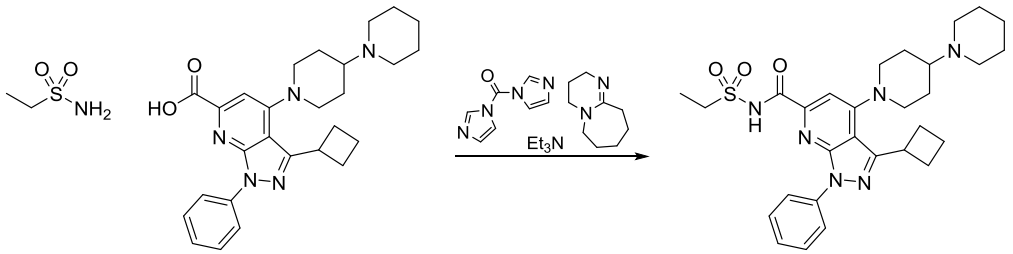
gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 414: N-(ciclopropanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



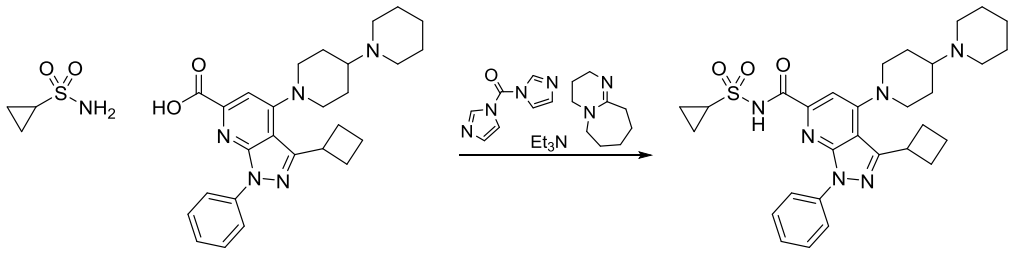
Se agitaron ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A408, 70 mg, 0.15 mmol) y carbonil diimidazol (37 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidra (800 µl) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron ciclopropanosulfonamida (36 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (42 µl, 0.30 mmol), seguido de la adición lenta de DBU (34 µl, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 427: 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-N-(etanosulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A081, 92 mg, 0.20 mmol) y carbonil diimidazol (49 mg, 0.30 mmol) en DMF anhidra (1.0 ml) a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, se añadieron etanosulfonamida (44 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (56 µl, 0.40 mmol), seguido aproximadamente 15 minutos después de adición lenta de DBU (45 µl, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 40 al 70 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

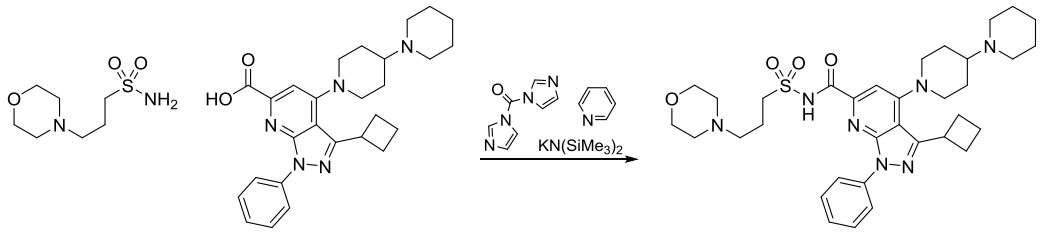
Síntesis ilustrativa del compuesto 428: 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-N-(ciclopropanosulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se agitaron ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A081, 92 mg, 0.20 mmol) y carbonil diimidazol (49 mg, 0.30 mmol) en DMF anhidra (1.0 ml) a

temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, se añadieron ciclopropanosulfonamida (49 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (56 µl, 0.40 mmol), seguido aproximadamente 15 minutos después de adición lenta de DBU (45 µl, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60% de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

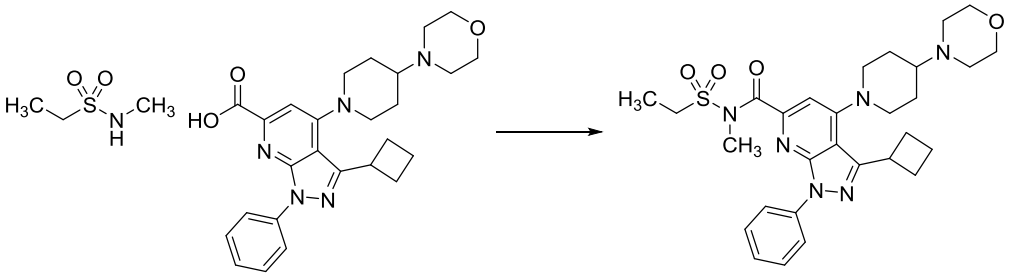
Síntesis ilustrativa del compuesto 454: 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-N-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



A una suspensión del ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (46 mg, 0.10 mmol, A081) y carbonil diimidazol (29 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidra (400 µl) se añadió piridina (81 µl, 1.0 mmol). La mezcla se agitó aproximadamente diez minutos a temperatura ambiente y después 15 minutos más a 50 ºC antes de llevarse a temperatura ambiente. En un vial separado, se disolvió 3-morfolinopropano-1-sulfonamida (42 mg, 0.20 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en DMF anhidra (400 µl) y se trató con bis(trimetilsilil)amida potásica 1 M en THF (190 µl, 0.19 mmol), se agitó diez minutos para dar una suspensión y

después se trató gota a gota con los contenidos del primer vial, que se transfirieron con un enjuague de DMF (200 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 35 al 65 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 658: 3-ciclobutil-N-(etanosulfonil)-N-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida

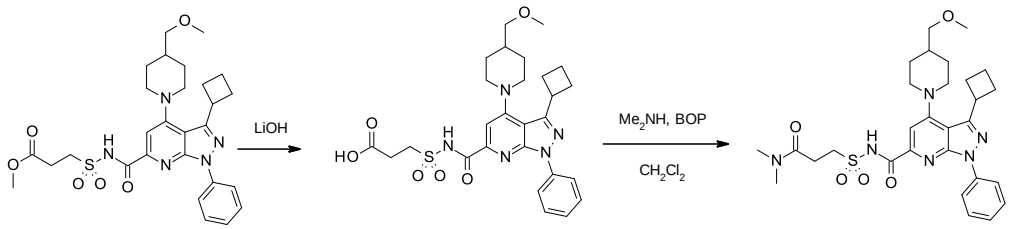


Se trató ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (45 mg, 0.10 mmol, A409) disuelto en diclorometano (500 µl) con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (500 µl), dimetil amino piridina (24 mg, 0.2 mmol) y N-metiletanosulfonamida (13 mg, 0.11 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN al 0-100 %/agua (TFA al 0.1 %)). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0.1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0.5 minutos A al 10 %, 0.5-6.0 minutos gradiente lineal A al 10-100 %, 6.0-7.0 minutos A al

100 %, 7.0-8.0 minutos gradiente lineal A al 100-10 %) dio el compuesto del título.

Método Y2: Síntesis de acilsulfonamida

Síntesis de compuestos 289 & 298: ácido 3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoico y 3-ciclobutil-N-[3-(dimetilamino)-3-oxopropano-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



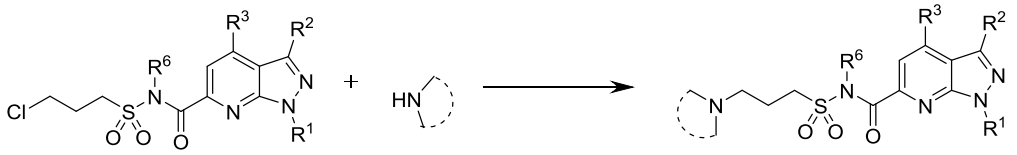
Etapa 1: ácido 3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoico

Una solución de LiOH (0.0189 g, 0.45 mmol, 2.1 equiv.) en H_2O (1 ml) se añadió a una solución del compuesto 288 (0.123 g, 0.216 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y un tampón de H_3PO_4/NaH_2PO_4 acuoso (1.0 M, pH 2, 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto 289 (ácido carboxílico).

Etapa 2: 3-ciclobutil-N-[3-(dimetilamino)-3-oxopropano-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida

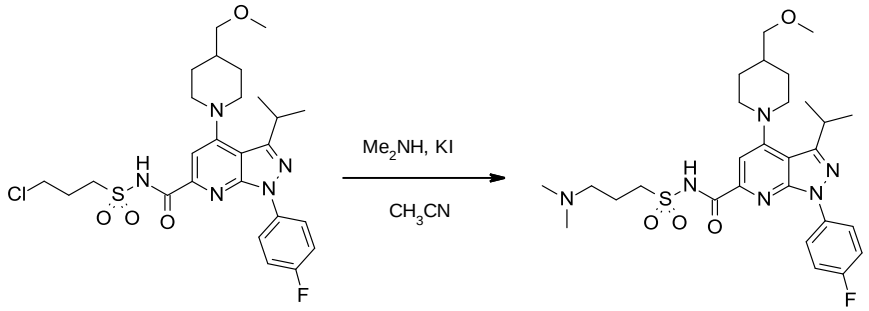
Se añadió BOP (CAS: 56602-33-6, 0.037 g, 0.084 mmol, 1.2 equiv.) a una solución del compuesto 289 (0.0378 g, 0.0680 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de 10 minutos, se añadió una solución en THF de dimetilamina (2.0 M, 0.25 ml, 0.50 mmol, 7.3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con CH_2Cl_2/iPrOH (20:1) para producir el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ ppm 7.99 (d, J=8.25, 2H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.4, 1H), 3.98 (quin, J=8.4 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.6-2.49 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.12-1.79 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 2H)

Método Y3*: *Síntesis de acilsulfonamida



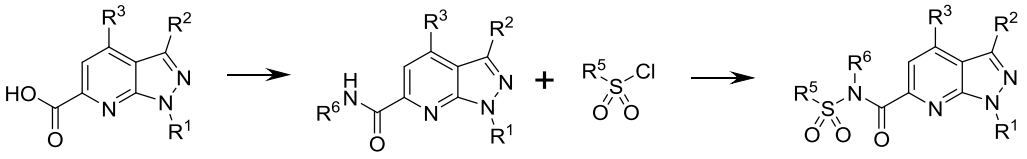
Se añade yoduro potásico (0.3 equiv.) a una solución de cloruro de alquilo en acetonitrilo. Se añade la amina (de 15 a 20 equiv.) y el vial se cierra herméticamente. La mezcla de reacción se agita a TA o 50 ºC durante 16 horas. Después de concentración, el residuo se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. Cuando fue necesario, el residuo se purificó por precipitación en pentano o por cromatografía sobre gel de sílice.

Síntesis ilustrativa del compuesto 290: N-[3-(dimetilamino)propano-1-sulfonil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se añadió KI (2 mg, 0.012 mmol, 0.3 equiv.) a una solución de *N*-(3-cloropropilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)-3-isopropil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (AC01, 20 mg, 0.035 mmol) en acetonitrilo (3 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se saturó con dimetilamina gaseosa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Después de concentración, el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

Método Y4: Síntesis mediante carboxamida

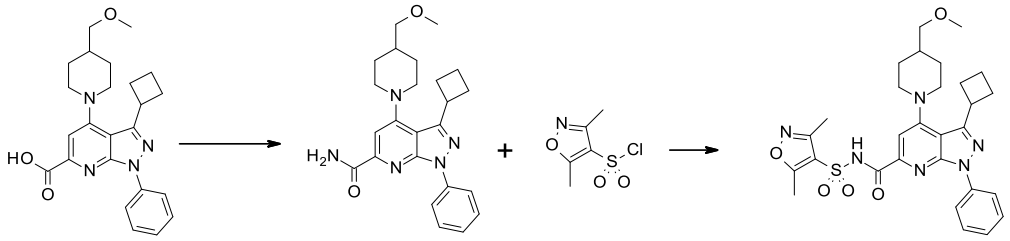


Etapa 1: Se añaden cloruro de oxalilo (0.40 ml, 4.7 mmol, 9.6 equiv.) y una gota de dimetilformamida a una solución de ácido carboxílico (0.49 mmol) en diclorometano (2 ml). Después haber

cesado la efervescencia, el vial se cierra herméticamente y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra al vacío y al residuo se añade a una solución en dioxano de amoniaco (0.5 M, 10.0 ml, 5.0 mmol, 10 equiv.). Después de 1 hora, los volátiles se retiran entonces mediante evaporación rotatoria. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 4:1) para dar la carboxamida intermedia.

Etapa 2: Se añade NaH (al 60 % en aceite mineral, de 21 equiv a 50 equiv.) a una solución de carboxamida en THF seco. Después de haber cesado la efervescencia, se añade cloruro de sulfonilo (de 1.4 a 2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se añade lentamente una solución acuosa de tampón malato (malato sódico 1.0 M/malato disódico, pH 4.5, 4 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se combina con cloroformo o diclorometano y se agita. La fase orgánica se recoge y se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC preparativa o por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 287: 3-ciclobutil-N-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida

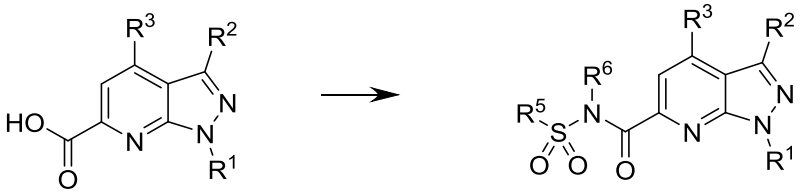


Etapa 1: Se añadieron cloruro de oxalilo (0.40 ml, 4.7 mmol, 9.6 equiv.) y una gota de dimetilformamida a una solución de A136 (0.207 g, 0.49 mmol) en diclorometano (2 ml). Después haber cesado la efervescencia, el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió una solución en dioxano de amoniaco (0.5 M, 10.0 ml, 5.0 mmol, 10 equiv.). Después de 1 hora, los volátiles se retiraron después mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc, 4:1) para dar 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida.

Etapa 2: Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0.080 g, 2.0 mmol, 21 equiv.) a una solución de 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (0.041 g, 0.098 mmol) en THF seco (2 ml). Después de haber cesado la efervescencia, se añadió cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (CAS: 877861-76-2, 0.038 g, 0.19 mmol, 1.9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió lentamente una solución acuosa de tampón malato (malato sódico 1.0 M/malato disódico, pH 4.5, 4 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se combinó con cloroformo y se agitó. La fase orgánica se

recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Método Y5: Síntesis de acilsulfonamida o acilsulfamida a partir de un cloruro de ácido carboxílico

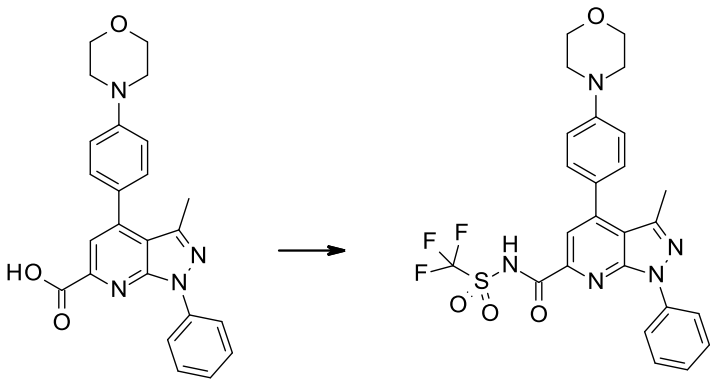


Se añaden cloruro de oxalilo (CAS 79-37-8, 1.5 equiv.) y 3 gotas de dimetilformamida a 0 ºC a una solución de ácido carboxílico en diclorometano. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añade cloruro de oxalilo (CAS 79-37-8, 1.5 equiv.). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción se enfría a 0 ºC y se añaden sulfonamida (3.0 equiv.), seguido de trietilamina (2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentra al vacío. El residuo se reparte entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. El residuo disuelto en diclorometano se precipita mediante la adición a una mezcla de éter dietílico/pentano. El sólido recogido por filtración se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

Como alternativa, se añade cloruro de oxalilo (5-10 equivalentes) a una mezcla de ácido carboxílico (1 equiv.) en diclorometano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8-24 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se

concentra varias veces seguido de secado al vacío. Después, el cloruro de ácido carboxílico (1 equiv.) se combina con sulfonamida (2 equiv.) y trietilamina (2.5-5 equiv.) en diclorometano con agitación a temperatura ambiente durante 1-24 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa.

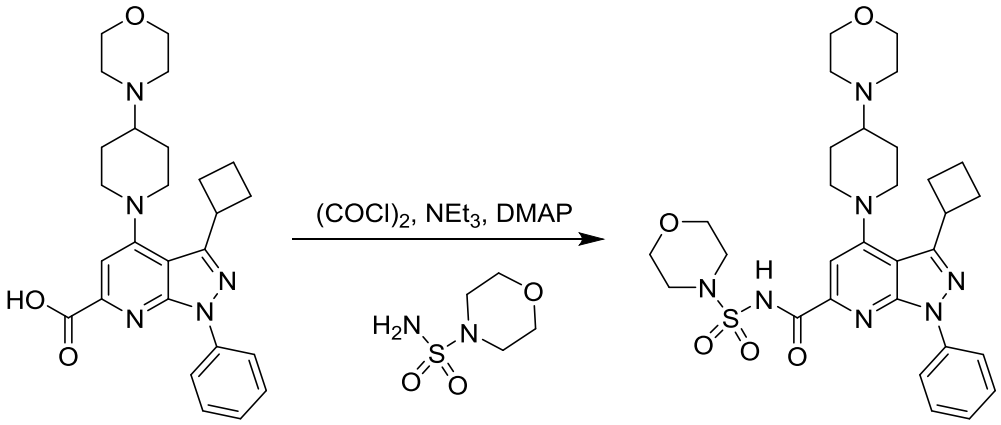
Síntesis ilustrativa del compuesto 3: 3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-N-(trifluorometanosulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se añadieron cloruro de oxalilo (CAS 79-37-8, 0.012 ml, 0.15 mmol, 1.5 equiv.) y 3 gotas de dimetilformamida a 0 ºC a una solución de A002 (41 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió más cloruro de oxalilo (CAS 79-37-8, 0.012 ml, 0.15 mmol, 1.5 equiv.). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadieron trifluorometanosulfonamida (CAS 421-85-2, 48 mg, 0.3 mmol, 3.0 equiv.), seguido de trietilamina (0.029 ml, 0.2 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

sódico y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo disuelto en diclorometano se precipitó mediante la adición a una mezcla de éter dietílico/pentano. El sólido recogido por filtración se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100/0 a 0/100 de heptano/EtOAc) para dar el compuesto del título.

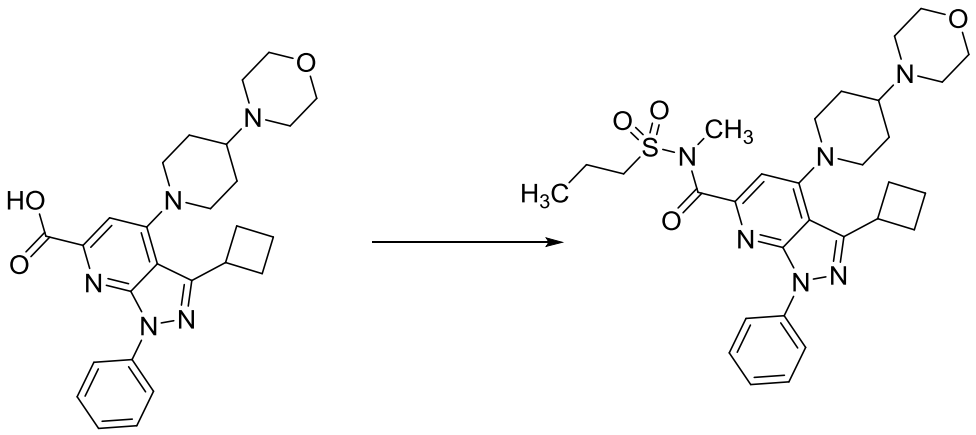
Síntesis ilustrativa del compuesto 383: *3-ciclobutil-N-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida*



Una suspensión de ácido 3-ciclobutil-4-(4-morfolino-1-piperidil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A268, 0.0511 g, 0.111 mmol) y $(COCl)_2$ (18 µl, 0.206 mmol) en CH_2Cl_2 (0.40 ml) con DMF catalítica se agitó durante 90 minutos, se concentró y se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (0.40 ml). A esta mezcla se añadió morfolin-4-sulfonamida (0.0213 g, 0.128 mmol), DMAP (0.0141 g, 0.115 mmol) y trietilamina (18 µl, 0.129 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con CH_2Cl_2, se concentró y se sometió a

cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 25 %/CH_2Cl_2) y se sometió de nuevo a cromatografía (CH_3OH al 2.5 %/CH_2Cl_2) y se precipitó (metanol/metil *terc*-butil éter) para dar el compuesto del título (0.0267 g, 0.044 mmol, rendimiento del 40 %).

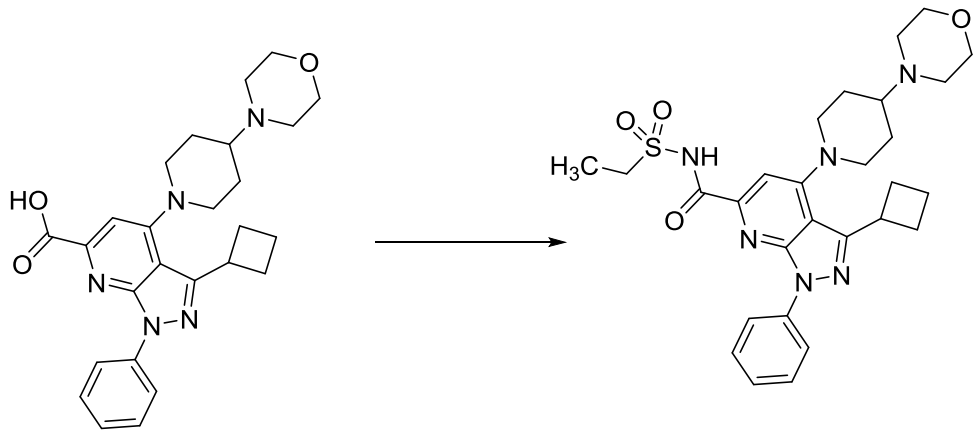
Síntesis ilustrativa del compuesto 432: *3-ciclobutil-N-[metil(propil)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida*



Un vial se cargó con cloruro de 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonilo (35 mg, 0.08 mmol, preparado como se describe a continuación para la síntesis del compuesto 437) disuelto en 500 µl de diclorometano, seguido de *N*-metil-*N*-propilsulfonamida (2 equiv., 0.15 mmol) en 500 µl de diclorometano y trietilamina pura (38 µl, 4 equiv., 0.32 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN al 0-100 %/agua (TFA al 0.1 %)). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0.1 %

en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0.5 minuto A al 10 %, 0.5-6.0 minutos gradiente lineal A al 10-100 %, 6.0-7.0 minutos A al 100 %, 7.0-8.0 minutos gradiente lineal A al 100-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 437: *3-ciclobutil-N-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida*



A una suspensión de ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A409, 0.8117 g, 1.759 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1 ml, 11.4 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano (11 ml) y se concentró al vacío. Este proceso se repitió dos veces más. El material sólido de color amarillo resultante, se mantuvo al vacío durante una hora para dar cloruro de 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonilo.

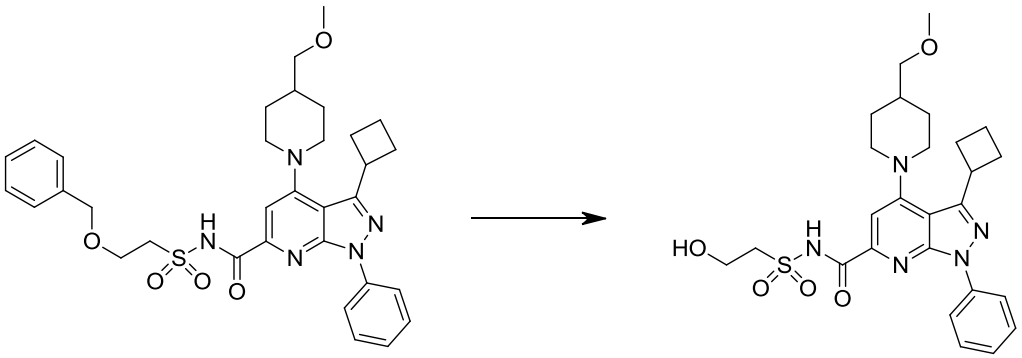
A una suspensión de cloruro de 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonilo (0.050 g, 0.104 mmol) en diclorometano (1.5 ml) se añadió etanosulfonamida (0.023 g, 0.208 mmol) y trietilamina (0.051 ml, 0.365 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con gradiente escalonado de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Método Y6: Retirada de grupo protector

Los grupos protectores, conocidos para un experto en la materia, pueden retirarse usando procedimientos adecuados conocidos para retirar tales grupos protectores. En los ejemplos posteriores se proporcionan ilustraciones específicas para la retirada del grupo protector seleccionado.

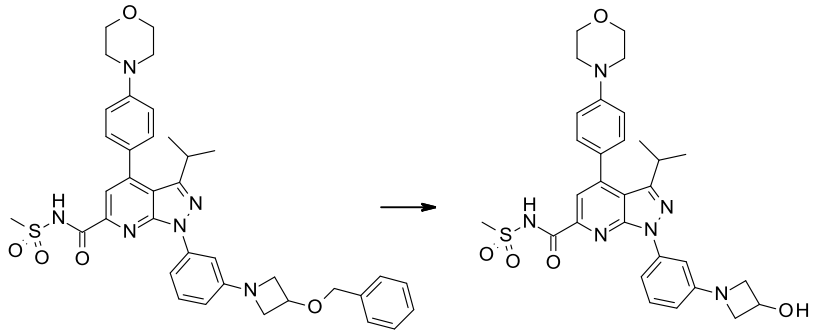
RETIRADA DE ÉTER BENCÍLICO

Síntesis ilustrativa del compuesto 366: 3-ciclobutil-N-(2-hidroxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Una solución de AC05 (8 mg, 0.013 mmol) en THF (5 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió hidróxido de paladio (2 mg, 25 % p/p) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró en tierra de diatomeas Dicalite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo disuelto en diclorometano (1 ml) se precipitó mediante adición a heptano. El sólido recogido se secó al vacío para producir el compuesto del título.

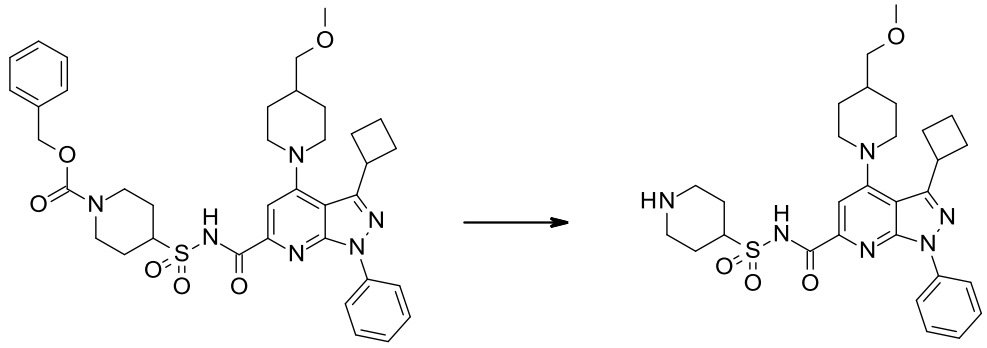
Síntesis ilustrativa del compuesto 105: 1-[3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]-N-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Una solución de AC02 (38 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de EtOH/THF (1/2 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). La mezcla de reacción se desgasificó con H_2 durante 5 min y después se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (globo). Se añadió más Pd al 10 %/C (5 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

RETIRADA DE CARBAMATO DE BENCILO

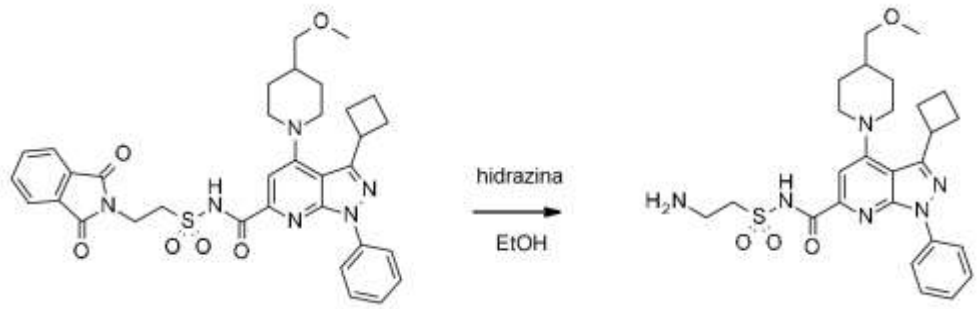
Síntesis ilustrativa del compuesto 368: 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-N-(piperidin-4-sulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Una solución de AC03 (60 mg, 0.09 mmol) en etanol (10 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió hidróxido de paladio (15 mg, 25 % p/p) y la mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con THF, MeOH y cloroformo. El filtrado se concentró al vacío. El residuo disuelto en diclorometano se precipitó mediante adición a una mezcla de éter dietílico y pentano. El sólido obtenido se secó al vacío para producir el compuesto del título.

RETIRADA DE FTALIMIDA

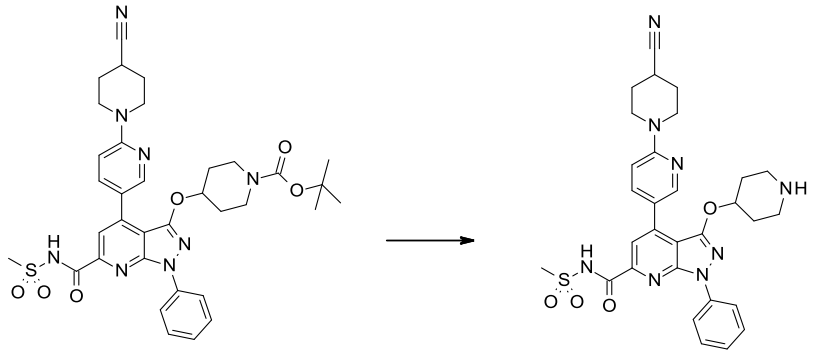
Síntesis ilustrativa del compuesto 261: N-(2-aminoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se añadió hidrato de hidrazina (50-60 % en agua, 0.015 ml, 0.2 mmol, 6.7 equiv.) a una solución de 3-ciclobutil-*N*-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etilsulfonil]-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (compuesto 260, 20 mg, 0.03 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95/5 a 85/15 de diclorometano/acetona) para dar el compuesto del título.

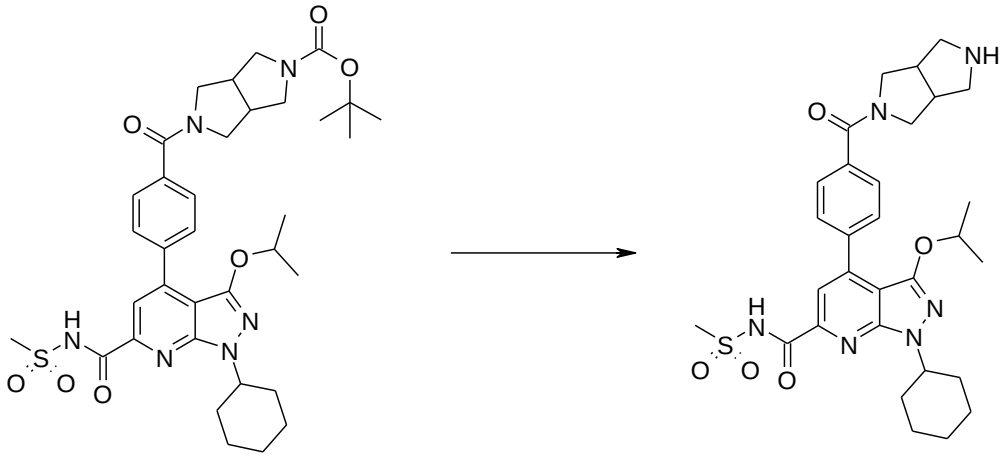
RETIRADA DE CARBANMATO DE TERC-BUTILO

Síntesis ilustrativa del compuesto 258: 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(metanosulfonil)-1-fenil-3-[(piperidin-4-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se añadió ácido trifluoroacético (0.1 ml, 1.0 mmol, 23 equiv.) a una solución de 4-[4-[6-(4-ciano-1-piperidil)-3-piridil]-6-(metilsulfonilcarbamoil)-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]oxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 259, 30 mg, 0.043 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título.

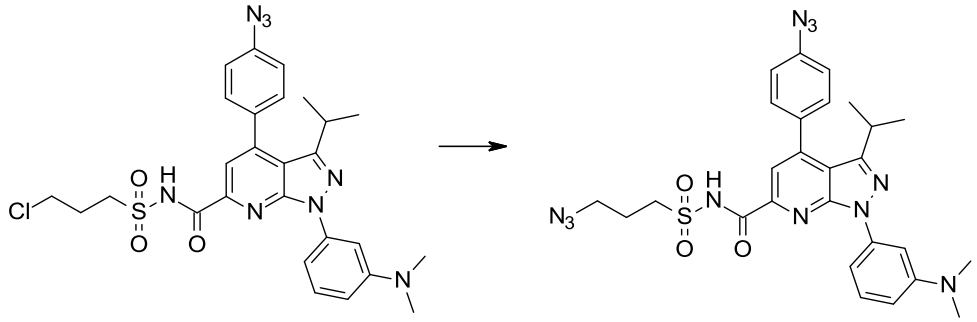
Síntesis ilustrativa del compuesto 631: 1-ciclohexil-4-[4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonil)fenil]-N-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Se disolvió AC15 (18 mg, 26 µmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM y se lavó con una solución de tampón fosfato (pH 6.2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

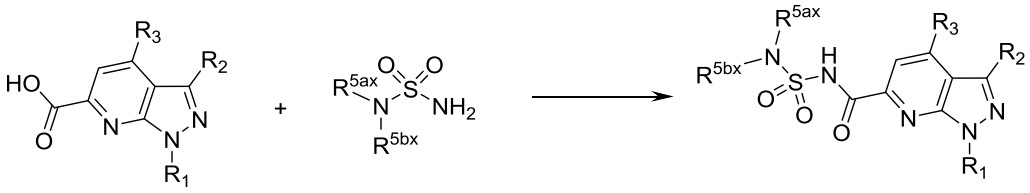
Método Y7: Desplazamiento de azida de haluro de alquilo

Síntesis del compuesto 327: 4-(4-azidofenil)-N-(3-azidopropano-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



A AC06 (160 mg, 0.275 mmol, 1 equiv.) en DMSO anhidro (2 ml) a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió azida sódica (CAS 26628-22-8, 36 mg, 0.550 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título.

Método Y8: Síntesis de acilsulfamida

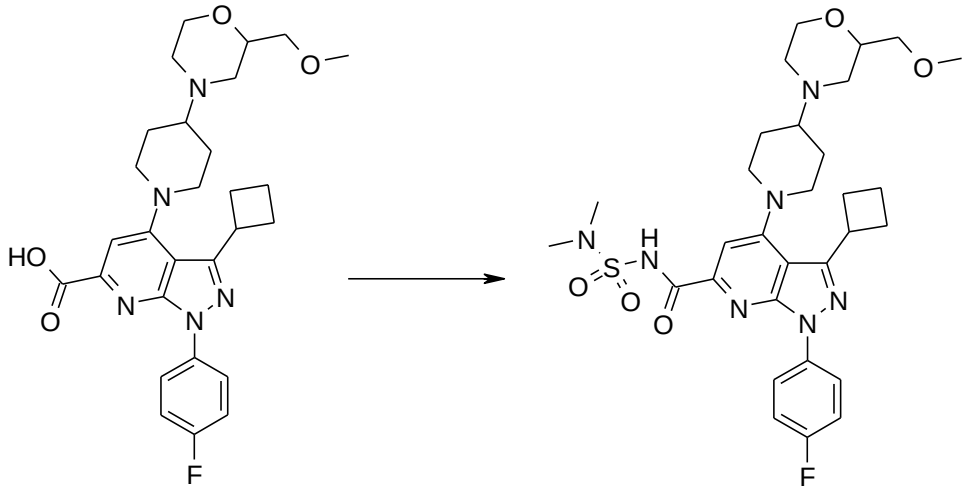


Se añade EDC•HCl (CAS 25952-538, de 1.0 a 4.0 equiv.) a TA a una solución en agitación de ácido carboxílico, sulfamida (de 1 a 4.0 equiv.) y 4-(dimetilamino) piridina (CAS 1122-58-3, de 0.2 a 2 equiv.) en diclorometano o/y THF o/y acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a TA hasta la conversión completa. El disolvente puede evaporarse a presión reducida. El residuo puede tratarse o purificarse por HPLC preparativa. El tratamiento consiste en disolver la muestra en DCM y lavarla con agua y/o una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida o por HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

Como alternativa, pueden prepararse acilsulfamidas de la siguiente manera. Una solución del ácido carboxílico (1 equiv.) en diclorometano, dicloroetano o dimetilformamida puede tratarse con carbodiimidazol (1-2.5 equiv.) agitado a temperatura ambiente a 65 °C durante 0.5-3 horas. Después, pueden añadirse la sulfamida (1-3 equiv.) y bis(trimetilsilil)amida potásica opcional o trietilamina, seguido de 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (1-3 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina opcional (1-2 equiv.), y la mezcla de reacción se agita a 20-60 °C durante 2-16 horas. Después, la mezcla de reacción puede concentrarse o tratarse mediante extracción. El

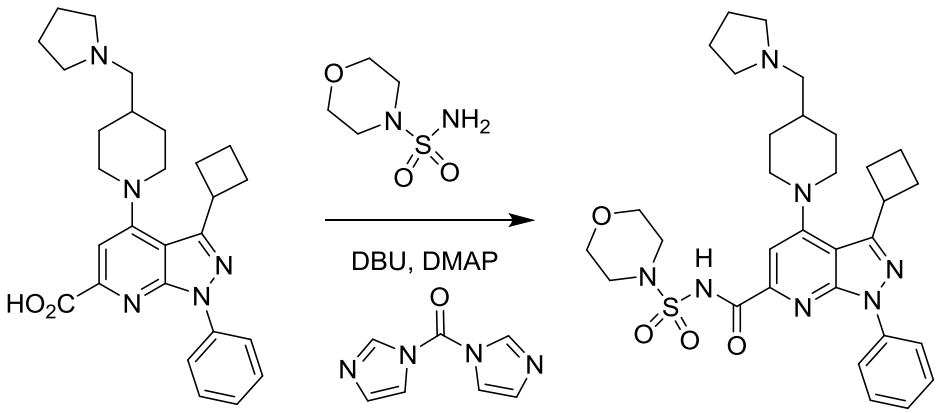
residuo puede purificarse por precipitación, cromatografía ultrarrápida de gel de sílice o HPLC preparativa.

Síntesis ilustrativa del compuesto 379: 3-ciclobutil-N-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



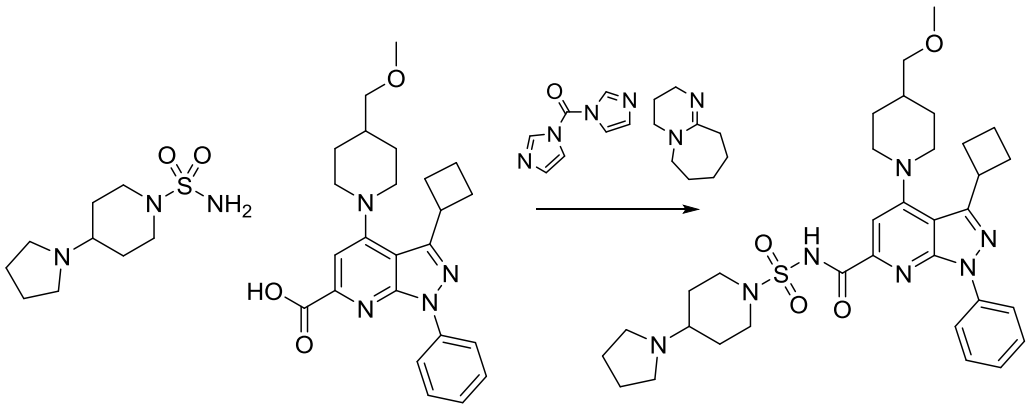
Se añadió EDC•HCl ([25952-538], 58 mg, 0.46 mmol) a TA a una solución agitada de A286 (120 mg, 0.23 mmol), *N*,*N*-dimetilsulfamida (58 mg, 0.46 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (CAS 1122-58-3, 58 mg, 0.46 mmol) en una mezcla de diclorometano/acetonitrilo (1:1, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. El disolvente se evaporó a 40 ºC en un flujo de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título en forma de una sal formiato.

Síntesis ilustrativa del compuesto 380: 3*-ciclobutil-N-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida*



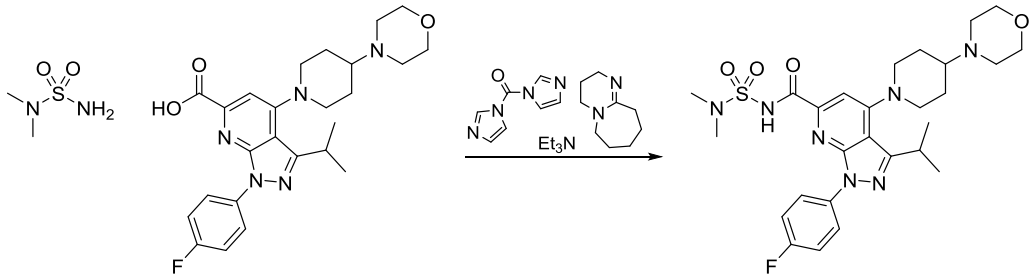
Una suspensión de ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A285, 0.1498 g, 0.326 mmol) y carbonil diimidazol (0.0795 g, 0.490 mmol) en dimetilformamida (DMF) (1.0 ml) se agitó durante 2.5 horas y después se añadieron morfolin-4-sulfonamida (0.0815 g, 0.490 mmol, [25999-04-6]), DMAP (0.0444 g, 0.363 mmol) y DBU (0.075 ml, 0.498 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 × 8 ml), se secó (Na_2SO_4) y se sometió a cromatografía (CH_3OH al 7 %/CH_2Cl_2) y se trituró (10 volúmenes de metil *terc*-butil éter/5 volúmenes de metanol) para dar el compuesto del título (0.0602 g, 0.099 mmol, rendimiento del 30 %).

Síntesis ilustrativa del compuesto 388: 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-N-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



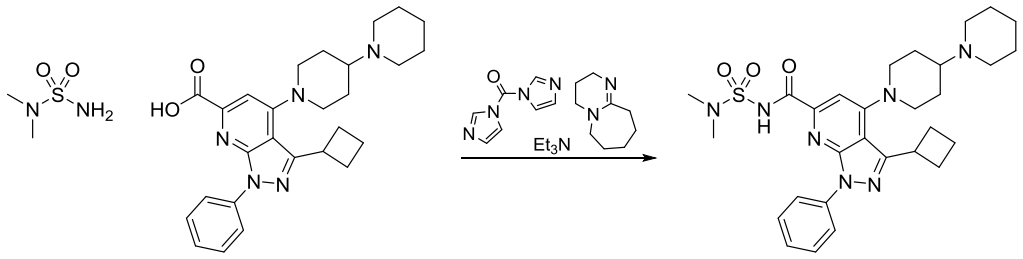
Un vial de 4 ml se cargó con ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-1-fenil-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A136, 35 mg, 0.09 mmol) disuelto en 600 µl de dicloroetano, seguido de carbonildiimidazol (27 mg, 0.18 mmol) en 600 µl de dicloroetano, y la mezcla se agitó a 40 °C durante dos horas. Después, a esta mezcla se añadió 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonamida (40 mg, 3 equiv., 0.28 mmol) seguido de 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (42 µl, 3eq, 0.28 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN al 0-100 %/agua (TFA al 0.1 %)). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0.1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/minuto (0-0.5 minuto A al 10 %, 0.5-6.0 minutos gradiente lineal A al 10-100 %, 6.0-7.0 minutos A al 100 %, 7.0-8.0 minutos gradiente lineal A al 100-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 412: N-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



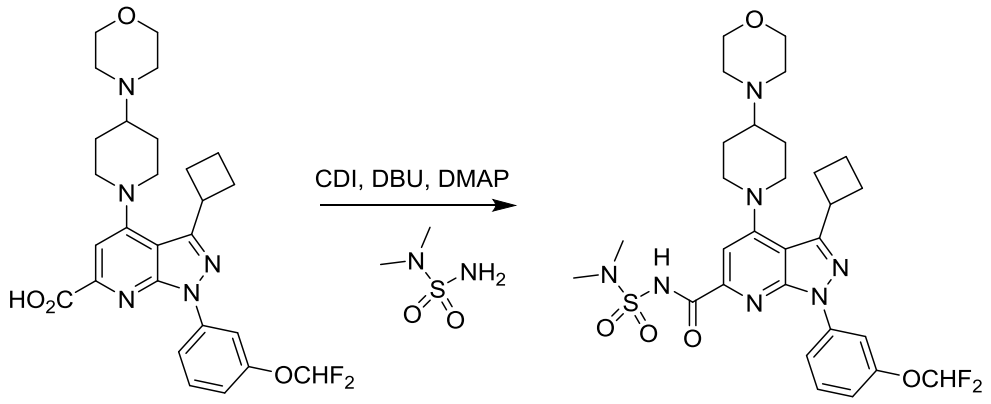
Se agitaron ácido 1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A408, 70 mg, 0.15 mmol) y carbonil diimidazol (37 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidra (800 µl) a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron *N*,*N*-dimetilsulfamida (37 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (42 µl, 0.30 mmol), seguido de la adición lenta de DBU (34 µl, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 40 al 70 % de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 426: 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-N-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



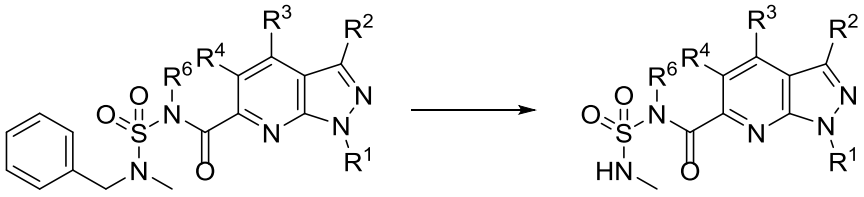
Se agitaron ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (A081, 92 mg, 0.20 mmol) y carbonil diimidazol (49 mg, 0.30 mmol) en DMF anhidra (1.0 ml) a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, se añadieron *N*,*N*-dimetilsulfamida (50 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (56 µl, 0.40 mmol), seguido aproximadamente 15 minutos después de adición lenta de DBU (45 µl, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters® Sunfire™ C8 (30 × 150 mm) con un gradiente del 30 al 60% de acetonitrilo en acetato amónico acuoso 10 mM para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 652: 3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-N-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Una solución de ácido 3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico (0.0536 g, 0.102 mmol, A410) y 1,1'-carbonildiimidazol (0.0253 g, 0.156 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (0.40 ml) se agitó a 60 ºC durante 1 hora. Después, se añadieron *N*,*N*-dimetilsulfamida (0.0192 g, 0.155 mmol), DMAP (0.0138 g, 0.113 mmol) y DBU (0.023 ml, 0.153 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (4x8 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (isopropanol al 0-3 %/DCM) para dar el compuesto del título

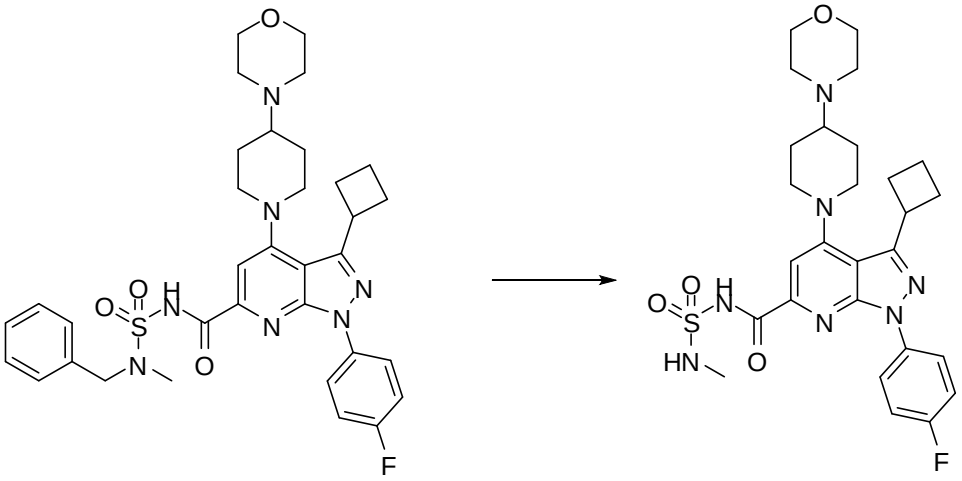
Método Y9: Desbencilación



Un vial se carga con acilsulfonamida bencilada (1.0 equiv.) y Pd al 10 % sobre carbón (0.1 equiv.). El vial se cierra herméticamente, se evacua y se carga de nuevo con N_2 y se añade 1:1 de THF/MeOH mediante una jeringa. La mezcla de reacción se evacúa y se carga de nuevo con H_2 tres veces, y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 50 ºC. La mezcla se filtra en un papel de filtro grueso Pall-Seitz y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en MeOH, se filtra sobre un filtro de lecho de 0.45 µM y se purifica por medio de HPLC semi-preparativa (TFA al 0.1 % en agua/CH_3CN). El compuesto se disuelve en DCM, se añade

HCl 4 M en dioxano y la mezcla se concentra al vacío para proporcionar el compuesto desbencilado.

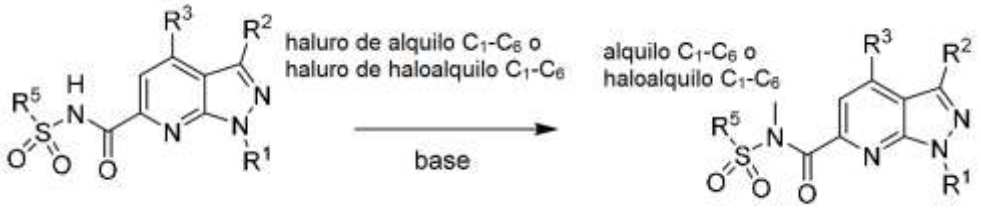
Síntesis ilustrativa del compuesto 517: 3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-N-(metilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Un vial se cargó con *N*-[bencil(metil)sulfamoil]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (AC16, 1.0 equiv., 0.151 mmol, 100 mg) y Pd al 10 % sobre carbón (0.1 equiv., 0.015 mmol, 16 mg). El vial se cerró herméticamente, se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 y se añadió 1:1 de THF/MeOH (2 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con H_2 tres veces y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 ºC. La mezcla se filtró sobre un papel de filtro grueso Pall-Seitz y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró sobre un lecho de filtro de 0.45 µM y se purificó por medio de HPLC semi-preparativa (TFA al 0.1 % en agua/CH_3CN). El compuesto se disolvió en DCM y

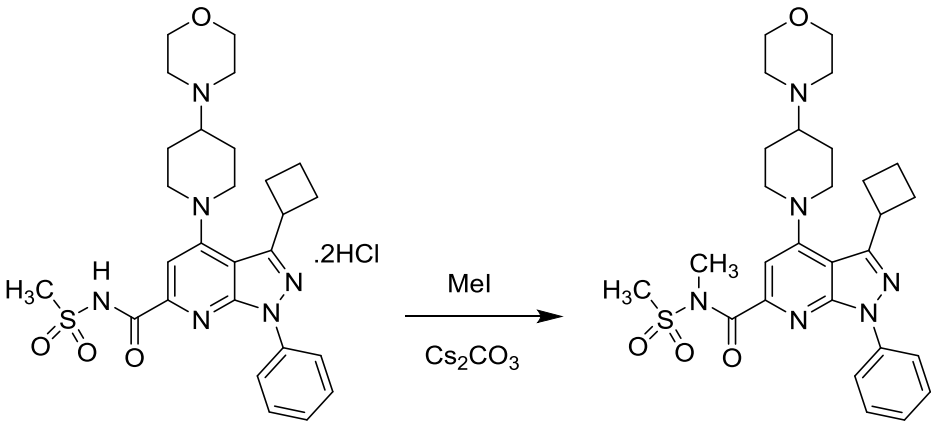
después se añadió HCl 4 M en dioxano (0.1 ml) y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Método Y10: N-alquilación de acilsulfonamida



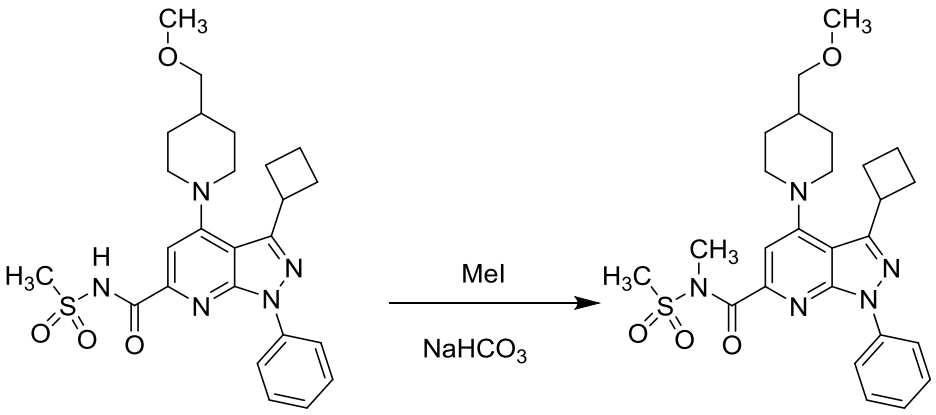
Una acilsulfonamida se trata con un haluro de alquilo C_1-C_6 o haluro de alquilo C_1-C_6 en presencia de una base, tal como, pero sin limitación, bicarbonato sódico o carbonato de cesio en acetonitrilo o *N*,*N*-dimetilformamida o una mezcla de los mismos a temperatura ambiente a 70 ºC durante 8-60 horas. La mezcla de reacción se inactiva opcionalmente con agua. La mezcla puede tratarse opcionalmente mediante extracción y concentrarse o simplemente concentrarse. El residuo puede purificarse por precipitación, cromatografía sobre gel de sílice o por HPLC preparativa para dar la acilsulfonamida N-alquilada.

Síntesis ilustrativa del compuesto 656: 3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-N-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



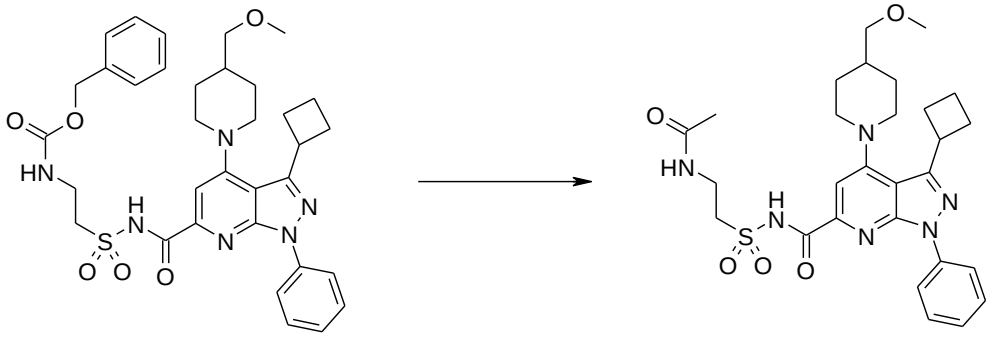
Una mezcla de diclorhidrato de 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (0.0318 g, 0.052 mmol, compuesto 328), yodometano (4.86 µl, 0.078 mmol) y Cs_2CO_3 (0.0506 g, 0.155 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (0.25 ml) se agitó a TA durante 1 hora, y a 60 ºC durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con agua, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/DCM) y se sometió de nuevo a cromatografía (acetona al 15-25 %/DCM) para dar el compuesto del título.

Síntesis ilustrativa del compuesto 657: 3-ciclobutil-N-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-N-metil-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxamida



Una mezcla de 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida (0.0508 g, 0.102 mmol, compuesto 185), yodometano (10 µl, 0.161 mmol) y $NaHCO_3$ (0.0265 g, 0.315 mmol) en acetonitrilo (0.40 ml) se agitó a TA durante una noche. Se añadió *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) (0.20 ml) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 5 horas (reacción pequeña). Después, se añadieron más yodometano (10 µl, 0.161 mmol) y $NaHCO_3$ (0.0265 g, 0.315 mmol) y la mezcla se agitó a 60 ºC durante una noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó (Na_2SO_4) y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2 %/DCM) para dar el compuesto del título.

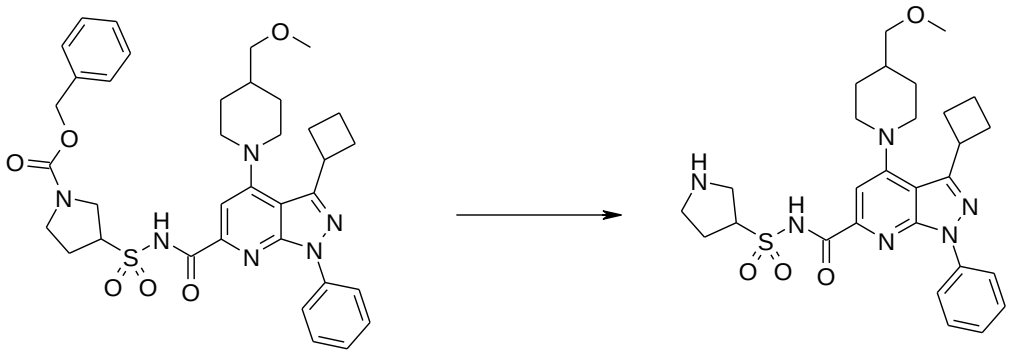
Síntesis del compuesto 386: *N*-(2-acetamidoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-:



Una solución de AC08 (42 mg, 0.06 mmol) en una mezcla de THF (6 ml) y anhídrido acético (0.1 ml, 1.0 mmol) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (9 mg, 0.008 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con H_2. La mezcla se agitó durante 16 horas a

TA en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de tierra de diatomeas, que después se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar el compuesto del título.

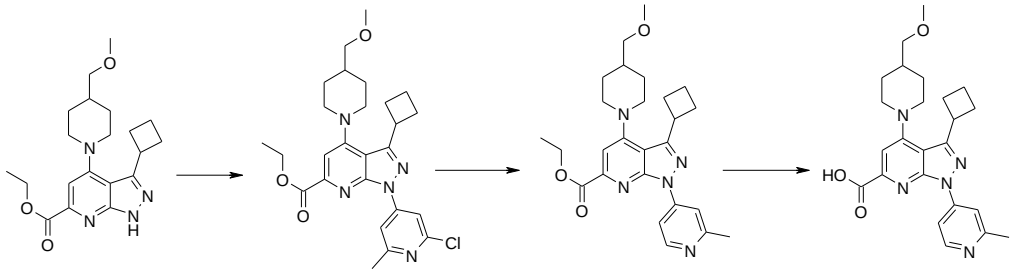
Síntesis del compuesto 387: 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(pirrolidin-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida:



Una solución de AC09 (103 mg, 0.15 mmol) en una mezcla de THF(8 ml), etanol (8 ml), ácido acético (1 ml) y HCl acuoso 1 M (1 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió $Pd(OH)_2$ al 10 % (21 mg, 0.015 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con H_2. La mezcla se agitó durante 16 horas a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de tierra de diatomeas, que se lavó con THF. El filtrado y el lavado se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y NaOH acuoso 1 M (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar el compuesto del título.

Síntesis de AC10: ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico:



Etapa 1: 1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

A una solución de E168 (64 mg, 0.17 mmol) en diclorometano (4 ml) a TA se añadió ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-borónico ([1320397-15-6], 43 mg, 0.25 mmol), acetato de cobre (II) ([142-71-2], 56 mg, 0.31 mmol) y piridina (66 µl, 0.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente al aire durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/*n*-heptano (0/1 a 1/0) para dar el compuesto del título.

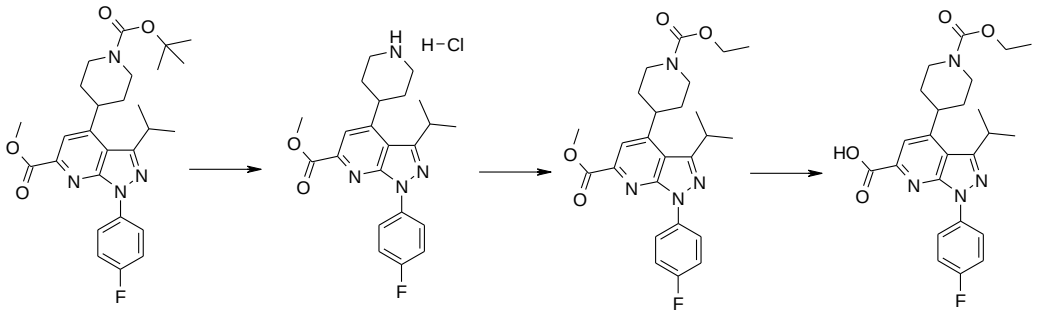
Etapa 2: 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de etilo

Una solución del compuesto de la etapa previa (50 mg, 0.1 mmol) en etanol (20 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió Pd al 10 %/C (5 mg, 0.005 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con H_2. La mezcla se agitó durante 16 horas a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, que se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 3: ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

El compuesto previo (50 mg, 0.1 mmol) se disolvió etanol (5 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (0.5 ml, 0.5 mmol) a TA. La solución se agitó durante 16 horas. Se añadió un tampón fosfato (pH 6.2). El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Síntesis de AC13: ácido 4-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)-4-(piperidin-4-il)-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo—cloruro de hidrógeno (1/1) sal de HCl

Se disolvió E197 (1.7 g, 3.42 mmol) en HCl 4 M en dioxano (25.7 ml, 102 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 2: 4-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de metilo

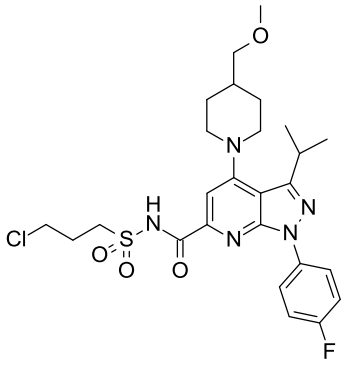
Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (67 µl, 0.7 mmol) a TA a una solución en agitación del compuesto de la Etapa 1 (200 mg, 0.42 mmol) y DIPEA (294 µl, 1.7 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La reacción se completó después de 2 horas. La solución de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

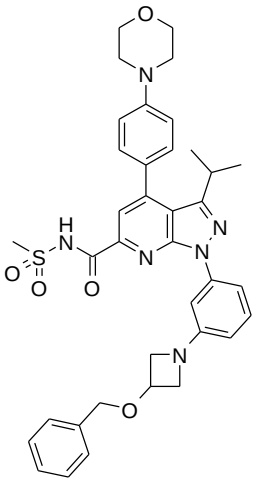
Etapa 3: ácido 4-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

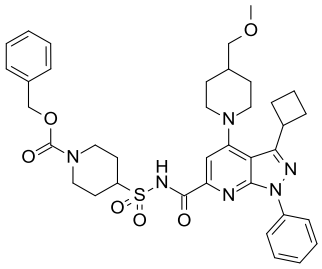
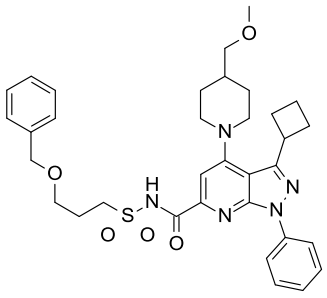
El compuesto de la Etapa 2 (196 mg, 0.42 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (1.05 ml, 2.1 mmol) a TA. La solución se agitó durante 20 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y después se acidificó con HCl acuoso 2 N (1.05 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se

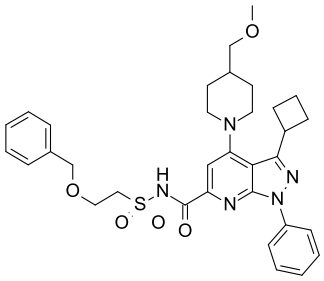
filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

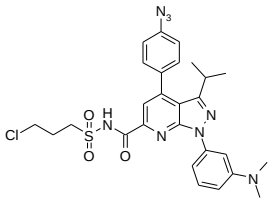
Tabla XVa. Lista de acilsulfonamidas intermedias

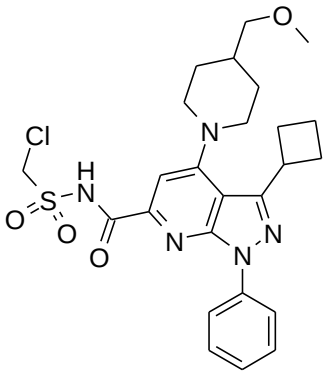
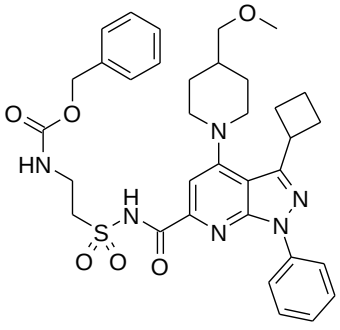
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC01		*N*-(3-cloropropano-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A1 24, 35 57 8-28 -0	Y1	566	567

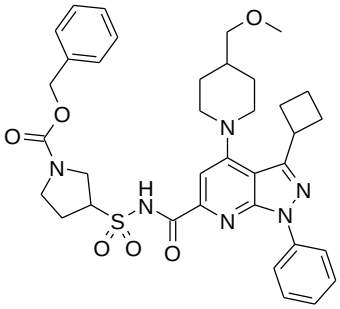
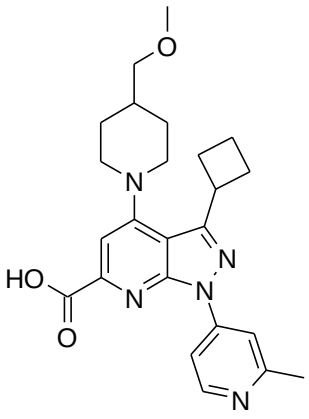
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC02		1-{3-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A2 52, 31 44 - 09 -0	Y1	680	681

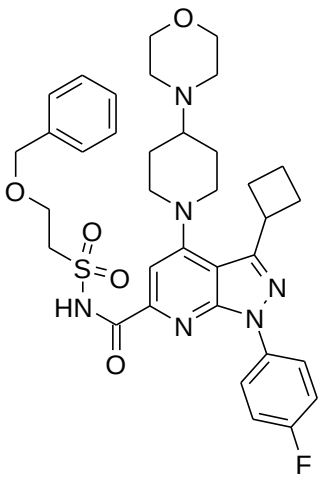
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC03		4-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)piperidin-1-carboxilato de bencilo	A136, S9	Y1	700	701
AC04		*N*-[3-(benciloxi)propano-1-sulfonil]-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A136, 1408646-99-0	Y1	631	632

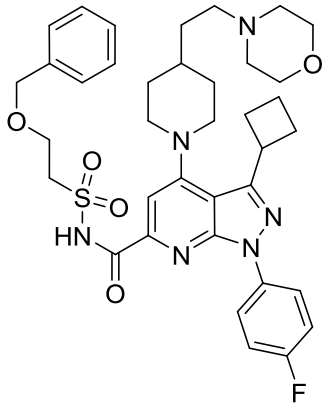
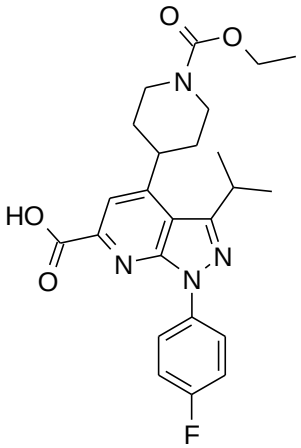
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC05		*N*-[2-(benciloxi)etanosulfonil]-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A136, 8814 07-21-2	Y1	617	618

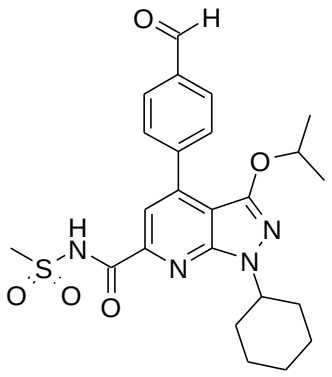
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC06		4-(4-azidofenil)-*N*-(3-cloropropano-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A2 38, 35 57 8-28 -0	Y1	58 0	581

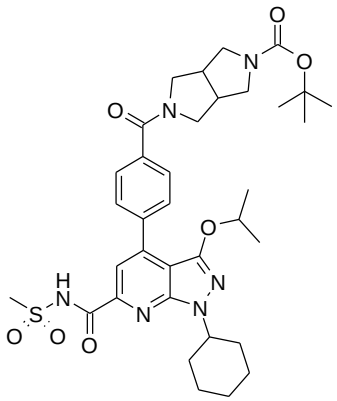
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC07		*N*-(clorometanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A136	Y1	532-534	533-535
AC08		[2-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)etil]carbamato de bencilo	A136, S5	Y1	660	661

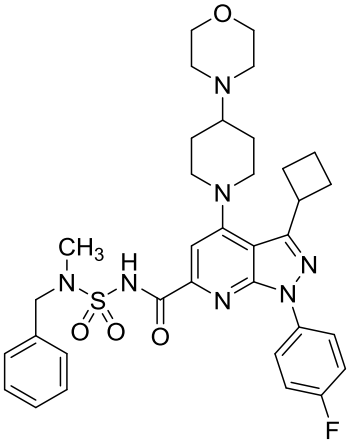
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC09		3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo	A136, S7	Y1	686	687
AC10		ácido 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E168	Ejemplo específico	435	436

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC11		*N*-[2-(benciloxi)etanosulfonil]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A308	Y1	676	677

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC12		*N*-[2-(benciloxi)etanosulfonil]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A311	Y1	7044	705
AC13		ácido 4-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico	E197	Ejemplo específico	4544	455

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC14		1-ciclohexil-4-(4-formilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A350	Y1	484	485

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC15		5-(4-{1-ciclohexil-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}benzoil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo	A351	Y1	694	695

Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC16		*N*-[bencil(metil)sulfamoil]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A308, 15205-37-5	Y8	662	662

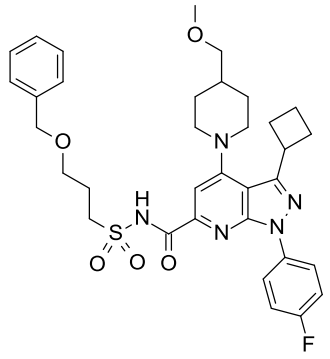
Int.	Estructura	Nombre	MP	método	PM	Mes
AC17		*N*-[3-(benciloxi)propano-1-sulfonil]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	A202,1408646-99-0	Y1	649	650

Tabla XV. Lista de compuestos finales

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
1	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	491	492	A002,3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
2	*N*-(bencenosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	553	554	A002, 98-10-2	Y5
3	3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-*N*-(trifluorometanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	545	546	A002, 421-85-2	Ejemplo específico Y5
4	*N*-(ciclopropanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	517	518	A002, 154350-29-5	Y1
5	*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	505	506	A002, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
6	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	575	576	A014, 3144-09-0	Y1
7	4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	477	478	A005, 3144-09-0	Y1
8	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	560	A011, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
9	1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	486	487	A018, 3144-09-0	Y1
10	1-[3-(azetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	575	576	A038, 3144-09-0	Y1
11	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A026, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
12	3-*terc*-butil-1-ciclopentil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	526	527	A243, 3144-09-0	Y1
13	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	413	414	A036, 3144-09-0	Y1
14	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	436	437	A001, 3144-09-0	Y1
15	*N*-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	451	451	A001, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
16	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	589	590	A039, 3144-09-0	Y1
17	4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	508	509	A019, 3144-09-0	Y1
18	1-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	484	485	A004, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
19	*N*-(etanosulfonil)-3-metil-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	428	429	A036, 1520-70-3	Y1
20	*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	522	523	A025, 3144-09-0	Y1
21	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A035, 3144-09-0	Y1
22	1-ciclohexil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	484	485	A032, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
23	1-(3,5-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A007, 3144-09-0	Y1
24	1-(3,5-dimetilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	519	520	A012, 3144-09-0	Y1
25	1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A015, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
26	4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	518	519	A017, 3144-09-0	Y1
27	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	450	451	A003, 3144-09-0	Y1
28	*N*-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(3-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	464	465	A003, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
29	4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	565	566	A030, 3144-09-0	Y1
30	4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A030, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
31	4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	563	564	A031, 3144-09-0	Y1
32	4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	578	579	A031, 1520-70-3	Y1
33	4-[4-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	449	450	A006, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
34	*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	520	521	A245, 3144-09-0	Y1
35	*N*-(etanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	534	535	A245, 1520-70-3	Y1
36	*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(3-metoxiazetidin-1-il)fenil]-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	604	605	A043, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
37	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	492	493	A016, 3144-09-0	Y1
38	1-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	561	562	A040,3144-09-0	Y1
39	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A020, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
40	*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A020, 1520-70-3	Y1
41	4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	504	505	A021, 3144-09-0	Y1
42	4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]fenil}-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	518	519	A021, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
43	1-[3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	603	604	A041, 3144-09-0	Y1
44	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A247, 3144-09-0	Y1
45	1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	A247, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
46	1-[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	606	607	A044, 3144-09-0	Y1
47	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	499	500	A022, 3144-09-0	Y1
48	1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	513	514	A022, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
49	1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	458	459	A023, 3144-09-0	Y1
50	1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	472	473	A023, 1520-70-3	Y1
51	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A045, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
52	3-{1-ciclohexil-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-6-[(etanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}azetidin-1-carboxilato de metilo	571	572	A249, 1520-70-3	Y1
53	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	563	564	A029, 3144-09-0	Y1
54	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(etanosulfonil)-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	577	578	A029, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
55	1-ciclopentil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	471	472	A027, 3144-09-0	Y1
56	1-ciclopentil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	485	486	A027, 1520-70-3	Y1
57	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	561	562	A033, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
58	*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	575	576	A033, 1520-70-3	Y1
59	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A028, 3144-09-0	Y1
60	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A034, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
61	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A034,1520-70-3	Y1
62	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(etanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A028, 1520-70-3	Y1
63	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	534	535	A055, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
64	1-ciclohexil-4-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	546	547	A054, 3144-09-0	Y1
65	1-(3-clorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	525	526	A008, 3144-09-0	Y1
66	1-(3-clorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	539	540	A008,1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
67	1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	509	510	A009, 3144-09-0	Y1
68	*N*-(etanosulfonil)-1-(3-fluorofenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	523	524	A009, 1520-70-3	Y1
69	*N*-(metanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	575	576	A013, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
70	*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	589	590	A013, 1520-70-3	Y1
71	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A056, 3144-09-0	Ejemplo específico Y1
72	*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metoxifenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	521	522	A010, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
73	*N*-(etanosulfonil)-1-(3-metoxifenil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	535	536	A010, 1520-70-3	Y1
74	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	560	561	A057, 3144-09-0	Y1
75	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	533	534	A058, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
76	*N*-(metanosulfonil)-1-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	607	608	A047, 3144-09-0	Y1
77	1-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	522	523	A024, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
78	1-[3-(dimetilamino)fenil]-4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-*N*-(etanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	537	538	A024, 1520-70-3	Y1
79	4-(4-acetamidofenil)-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	497	498	A046, 3144-09-0	Y1
80	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	548	549	A059, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
81	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	586	A048, 3144-09-0	Y1
82	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A049, 3144-09-0	Y1
83	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	586	587	A050, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
84	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	565	566	A051, 3144-09-0	Y1
85	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	628	629	A052, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
86	*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[(2-metoxietil)(metil)amino]piridin-3-il}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A053, 3144-09-0	Y1
87	*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	634	635	A060, 3144-09-0	Y1
88	*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	607	608	A061, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
89	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	591	592	A062, 3144-09-0	Y1
90	1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A045, 1520-70-3	Y1
91	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	593	594	A068, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
92	1-ciclohexil-3-ciclopropil-4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-*N*-(etanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	497	498	A251, 1520-70-3	Y1
93	1-ciclohexil-4-[6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	554	555	A065, 3144-09-0	Y1
94	1-ciclohexil-4-[6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	554	555	A066, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
95	4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	588	589	A067, 3144-09-0	Y1
96	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	590	591	A072, 3144-09-0	Y1
97	*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	632	633	A073, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
98	4-[6-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	563	564	A070, 3144-09-0	Y1
99	4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	629	630	A071, 3144-09-0	Y1
100	4-{4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	519	520	A075, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
101	*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	456	457	A042, 3144-09-0	Y1
102	*N*-(etanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	470	471	A042, 1520-70-3	Y1
103	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	561	562	A076, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
104	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	562	563	A077, 3144-09-0	Y1
105	1-[3-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	591	592	AC02	Ejemplo específico Y6
106	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	540	541	A080, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
107	3-{4-(4-acetamidofenil)-1-(3,5-difluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}azetidin-1-carboxilato de metilo	598	599	A078, 3144-09-0	Y1
108	1-ciclohexil-4-[6-(3-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A079, 3144-09-0	Y1
109	*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	590	591	A087, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
110	*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	617	618	A090, 3144-09-0	Y1
111	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]fenil}-1-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	628	629	A091, 3144-09-0	Y1
112	*N*-(etanosulfonil)-4-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1-fenil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	536	537	A025, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
113	1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A035, 1520-70-3	Y1
114	1-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-(etanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	498	499	A004, 1520-70-3	Y1
115	1-(3,5-dimetilfenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	534	535	A012, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
116	1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A015, 1520-70-3	Y1
117	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	486	487	A064, 3144-09-0	Y1
118	*N*-(etanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	500	501	A064, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
119	4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	551	552	A084, 3144-09-0	Y1
120	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	530	531	A086, 3144-09-0	Y1
121	4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	572	573	A100, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
122	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxolan-3-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	540	541	A101, 3144-09-0	Y1
123	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	557	A085, 3144-09-0	Y1
124	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A093, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
125	1-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	563	564	A097, 3144-09-0	Y1
126	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	603	604	A098, 3144-09-0	Y1
127	1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A088, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
128	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	605	606	A089, 3144-09-0	Y1
129	4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	520	521	A103, 3144-09-0	Y1
130	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(3,5-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A104, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
131	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	561	562	A105, 3144-09-0	Y1
132	*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	590	591	A106, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
133	*N*-(metanosulfonil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	617	618	A107, 3144-09-0	Y1
134	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[metil(oxan-4-il)amino]pirimidin-5-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	567	568	A102, 3144-09-0	Y1
135	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	611	612	A094, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
136	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	605	606	A069, 3144-09-0	Y1
137	*N*-(metanosulfonil)-3-(1-metilciclobutil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	546	547	A114, 3144-09-0	Y1
138	*N*-(etanosulfonil)-3-(1-metilciclobutil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	560	561	A114, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
139	4-[2-(4-cianopiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	581	582	A108, 3144-09-0	Y1
140	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A109, 3144-09-0	Y1
141	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-1-(2,4-difluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A110, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
142	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	483	484	A116, 3144-09-0	Y1
143	3-ciclobutil-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolano-3-sulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	588	589	A116, 17115-48-9	Y1
144	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A119, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
145	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-(oxan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	553	A117, 3144-09-0	Y1
146	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A116, 51517-04-5	Y1
147	3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-*N*-(3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A116, 1033906-44-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
148	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	531	532	A037, 3144-09-0	Y1
149	4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	504	505	A099, 3144-09-0	Y1
150	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	478	479	A096, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
151	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	512	513	A121, 3144-09-0	Y1
152	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-(4-propoxipiperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	A210, 3144-09-0	Y1
153	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	497	498	A122, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
154	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	581	582	A118, 3144-09-0	Y1
155	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	514	515	A113, 3144-09-0	Y1
156	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	500	501	A082, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
157	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-(piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	484	485	A111, 3144-09-0	Y1
158	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A120, 3144-09-0	Y1
159	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	496	497	A211, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
160	4-(4-cianopiperidin-1-il)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	510	511	A112, 3144-09-0	Y1
161	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	514	515	A083, 3144-09-0	Y1
162	*N*-(metanosulfonil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	486	487	A063, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
163	*N*-(etanosulfonil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	500	501	A063, 1520-70-3	Y1
164	4-[4-(fluorometil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	487	488	A115, 3144-09-0	Y1
165	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metanosulfonil)piperidin-1-il]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	533	534	A092, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
166	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	536		A123, 3144-09-0	Y1
167	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	489	490	A126, 3144-09-0	Y1
168	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	503	504	A124, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
169	4-[4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A125, 3144-09-0	Y1
170	*N*-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1-(3-metilfenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	460	461	A074, 3144-09-0	Y1
171	*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	A095, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
172	4-(4-butoxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	532	533	A127, 3144-09-0	Y1
173	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	504	505	A129, 3144-09-0	Y1
174	ácido 2-[(2-{[3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil]sulfamoil}etil)carbamoil]benzoico	661	662	A116,	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
175	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metilpropoxi)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	531	532	A128, 3144-09-0	Y1
176	3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	551	552	A116, 67497-95-4	Y1
177	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	502	503	A130, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
178	4-[3-(difluorometil)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	510	511	A131, 3144-09-0	Y1
179	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(6-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	502	503	A132, 3144-09-0	Y1
180	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	515	516	A133, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
181	3-ciclobutil-4-(ciclohexilmetoxi)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	482	483	A138, 3144-09-0	Y1
182	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	453	454	A139, 3144-09-0	Y1
183	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	512	513	A134, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
184	4-(2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	480	481	A135, 3144-09-0	Y1
185	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	497	498	A136, 3144-09-0	Y1
186	4-(3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	452	453	A137, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
187	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	557	558	A212, 3144-09-0	Y1
188	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	A143, 3144-09-0	Y1
189	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	626	627	A144, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
190	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metanosulfonil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	531	532	A142, 3144-09-0	Y1
191	4-(4-cianopiperidin-1-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	478	479	A141, 3144-09-0	Y1
192	4-(2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	493	494	A140, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
193	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(metoximetil)azetidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	469	470	A149, 3144-09-0	Y1
194	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	586	587	A152, 3144-09-0	Y1
195	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	592	593	A151, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
196	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3,3-dimetilciclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A161, 3144-09-0	Y1
197	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	575	A258, 3144-09-0	Y1
198	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(oxan-4-il)etoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	499	500	A145, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
199	3-ciclobutil-4-[(2*S*)-2-fluoro-2-(oxan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	516	517	A146, 3144-09-0	Y1
200	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	485	486	A148, 3144-09-0	Y1
201	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	641	642	A147, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
202	3-ciclobutil-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	502	503	A154, 3144-09-0	Y1
203	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(5-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	496	497	A155, 3144-09-0	Y1
204	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	496	497	A156, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
205	4-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	480	481	A150, 3144-09-0	Y1
206	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	458	459	A153, 3144-09-0	Y1
207	3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-*N*-(oxano-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	553	554	A116, S8	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
208	4-{[3-ciclobutil-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato de bencilo	686	687	A116, S9	Y1
209	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(*cis*-3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	575	197	HPLC preparativa
210	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-(*trans*-3-fluorociclobutil)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	575	197	HPLC preparativa

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
211	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(*cis*-4-metoxiciclohexil)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	498	499	A159, 3144-09-0	Y1
212	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(*trans*-4-metoxiciclohexil)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	499	500	A160, 3144-09-0	Y1
213	4-{4-[(benciloxi)metil]piperidin-1-il}-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	575	A158, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
214	4-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	466	467	A157, 3144-09-0	Y1
215	5-{3-ciclobutil-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-carboxilato de metilo	552	553	A213, 3144-09-0	Y1
216	4-(1-acetiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	537	538	A214, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
217	*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	558	559	A215, 3144-09-0	Y1
218	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	491	492	A162, 3144-09-0	Y1
219	3-ciclobutil-4-{4-[(1*S*)-2-(dimetilamino)-1-fluoroetil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	543	544	A170, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
220	3-ciclobutil-4-[4-(fluorometil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	486	487	A216, 3144-09-0	Y1
221	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	531	532	A169, 3144-09-0	Y1
222	4-(3-azaespiro[5.5]undecan-3-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	521	522	A217, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
223	1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	570	A088, 1520-70-3	Y1
224	*N*-(etanosulfonil)-1-(3-fluorofenil)-4-{6-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-3-il}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A255, 1520-70-3	Y1
225	*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	561	562	A123, 154350-29-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
226	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A123, 51517-04-5	Y1
227	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	630	631	A168, 3144-09-0	Y1
228	3-ciclobutil-4-[4-(ciclopentiloxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	537	538	A218, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
229	3-ciclobutil-4-[4-(ciclohexiloxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	551	552	A219, 3144-09-0	Y1
230	3-ciclobutil-4-[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	524	525	A220, 3144-09-0	Y1
231	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	460	461	A221, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
232	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-(oxolan-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	557	558	A254, 51517-04-5	Y1
233	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	521	522	A222, 51517-04-5	Y1
234	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	446	447	A223, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
235	1-ciclopropil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	499	500	A224, 51517-04-5	Y1
236	1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	547	548	A124, 51517-04-5	Y1
237	3-ciclobutil-4-[(2*R*)-2-fluoro-2-(oxan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	516	517	A165, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
238	3-ciclobutil-4-[(3,3-difluorociclopentil)metoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	505	506	A166, 3144-09-0	Y1
239	1-ciclohexil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-3-metil-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	523	524	A226, 154350-29-5	Y1
240	4-(4-cianopiperidin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	484	485	A227, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
241	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(1-metoxietil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	A175, 3144-09-0	Y1
242	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A176, 3144-09-0	Y1
243	3-ciclobutil-4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)etoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	548	549	A167, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
244	3-ciclobutil-4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	484	485	A413 3144-09-0	Y1
245	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A136, 288148-34-5	Y4
246	4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A177, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
247	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-metoxi-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A180, 3144-09-0	Y1
248	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	571	572	A179, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
249	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	615	616	A179, 51517-04-5	Y1
250	3-ciclobutil-*N*-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	578	579	A136, 137049-02-6	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
251	1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	535	536	A162, 51517-04-5	Y1
252	4-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	653	654	A178, 3144-09-0	Y1
253	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	549	550	A136, 438630-64-9	Y4

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
254	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	470	471	A174, 3144-09-0	Y1
255	3-ciclobutil-4-{4-[(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	630	631	A253, 3144-09-0	Y1
256	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	A136, 51517-04-5	Ejemplo específico Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
257	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(*trans*-3-metilciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	570	A183, 3144-09-0	Y1
258	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-3-[(piperidin-4-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	600	601	259	Ejemplo específico Y6

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
259	4-({4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il}oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	700	701	A184, 3144-09-0	Y1
260	3-ciclobutil-*N*-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	656	657	A136,4443-23-6	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
261	*N*-(2-aminoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	526	527	260	Ejemplo específico Y6
262	1-(ciclobutilmetil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	477	478	A181, 3144-09-0	Y1
263	1-(ciclobutilmetil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	521	522	A181, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
264	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpropil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	465	466	A182, 3144-09-0	Y1
265	*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpropil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	509	510	A182, 51517-04-5	Y1
266	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A241, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
267	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etanosulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A136, S1	Y1
268	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	517	518	A228, 3144-09-0	Y1
269	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	515	516	A174, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
270	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	497	498	A239, 3144-09-0	Y1
271	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	A239, 51517-04-5	Y1
272	1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	617	618	A124, S10	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
273	3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A136, 71365-70-3	Y1
274	4-[(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	543	544	A172, 3144-09-0	Y1
275	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-[(oxolan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	632	633	A186, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
276	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-(*trans*-3-metilciclobutil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A183, 51517-04-5	Y1
277	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(oxolan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A186, 3144-09-0	Y1
278	1-[3-(dimetilamino)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	515	516	A188, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
279	*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	572	573	A185, 3144-09-0	Y1
280	4-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	514	515	A240, 3144-09-0	Y1
281	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	513	514	A173, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
282	3-ciclobutil-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	505	506	A171, 3144-09-0	Y1
283	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxolan-2-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	470	471	A260	Y1
284	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	490	491	A189, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
285	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(oxan-4-il)etoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	504	505	A190, 3144-09-0	Y1
286	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A136, 137049-00-4	Y4
287	3-ciclobutil-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A136, 80466-79-1	Ejemplo específico Y4

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
288	3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoato de metilo	570	571	A136, S2	Y1
289	ácido 3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)propanoico	556	557	288	Ejemplo específico Y2

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
290	*N*-[3-(dimetilamino)propano-1-sulfonil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	575	AC01, 124-40-3	Ejemplo específico Y3
291	1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-*N*-[3-(pirrolidin-1-il)propano-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	601	602	AC01	Y3
292	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	519	520	A193, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
293	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	476	477	A194, 3144-09-0	Y1
294	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	526	527	A191, 3144-09-0	Y1
295	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxolan-2-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	476	477	A195, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
296	4-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	525	526	A225, 3144-09-0	Y1
297	4-[({3-ciclobutil-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}oxi)metil]piperidin-1-carboxilato de metilo	542	543	A237, 3144-09-0	Y1
298	3-ciclobutil-*N*-[3-(dimetilamino)-3-oxopropano-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	289, 124-40-3	Ejemplo específico Y2

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
299	4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	477	478	A192, 3144-09-0	Y1
300	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(oxetan-3-il)oxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	573	574	A187, 3144-09-0	Y1
301	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	463	464	A229, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
302	*N*-[3-(azetidin-1-il)propano-1-sulfonil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	AC01	Y3
303	3-ciclobutil-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	472	473	A196, 3144-09-0	Y1
304	1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	518	519	A201, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
305	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	518	519	A230, 3144-09-0	Y1
306	4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	510	511	A198, 3144-09-0	Y1
307	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	517	518	A199, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
308	4-[(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	549	550	A231, 3144-09-0	Y1
309	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)(propan-2-il)amino]etoxi}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	533	534	A232, 3144-09-0	Y1
310	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)morfolin-3-il]metoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	533	534	A233, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
311	4-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	494	495	A200, 3144-09-0	Y1
312	4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	492	493	A234, 3144-09-0	Y1
313	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)oxi]etoxi}-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	492	493	A235, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
314	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[3-(piperidin-1-il)propoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	512	513	A197, 3144-09-0	Y1
315	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A148, 51517-04-5	Y1
316	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	515	516	A202, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
317	3-ciclobutil-4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	512	513	A204, 3144-09-0	Y1
318	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	503	504	A203, 3144-09-0	Y1
319	4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	502	503	A205, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
320	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1'-metil[4,4'-*b*ipiperidin]-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	557	A206, 3144-09-0	Y1
321	4-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	531	532	A207, 3144-09-0	Y1
322	4-({[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de metilo	547	548	A208, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
323	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	A264, 3144-09-0	Y1
324	3-ciclobutil-4-[(1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	488	489	A265, 3144-09-0	Y1
325	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{2-[(oxetan-3-il)(propan-2-il)amino]etoxi}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	A266, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
326	4-[4-(cianometil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	508	509	A267	Y1
327	4-(4-azidofenil)-*N*-(3-azidopropano-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	AC06	Y7 Ejemplo específico
328	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	538	538	A268, 3144-09-0	Ejemplo específico Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
329	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	536	537	A269, 3144-09-0	Y1
330	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A269, 51517-04-5	Y1
331	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A270,3144-09-0	Ejemplo específico Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
332	4-[(3a*R*,7a*S*)-1-acetiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	649	650	A271, S10	Ejemplo específico Y1
333	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	510	511	A148, 154350-29-5	Y1
334	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	513	514	A148, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
335	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	498	499	A148, 1520-70-3	Y1
336	*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	558	559	A272, 3144-09-0	Y1
337	4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperazin-1-carboxilato de etilo	532	533	A273, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
338	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(3-metil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	545	546	A274, 3144-09-0	Y1
339	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-4-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A275, 3144-09-0	Y1
340	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	519	520	A276, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
341	4-(2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	543	544	A277, 3144-09-0	Y1
342	4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	536	537	A278, 3144-09-0	Y1
343	4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A279, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
344	4-[(3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	493	494	A280, 3144-09-0	Y1
345	4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	522	523	A281, 3144-09-0	Y1
346	4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A282, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
347	3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A148, S10	Ejemplo específico Y1
348	4-([1,4'-*b*ipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	543	544	A283, 3144-09-0	Y1
349	3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	483	484	A284, 3144-09-0	Ejemplo específico Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
350	3-ciclobutil-4-[(3*R*)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	596	597	A284, S10	Ejemplo específico Y1
351	3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-*N*-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	622	623	A148, 878388-02-4	Y8
352	3-ciclobutil-*N*-[(2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	665	666	A148, S11	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
353	*N*-([1,4'-*b*ipiperidina]-1'-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	636	637	A148, 1057107-11-5	Y8
354	3-ciclobutil-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	A148, 1094790-34-7	Y8
355	3-ciclobutil-*N*-[etil(propil)sulfamoil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A148, 1094866-01-9	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
356	4-[({3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	640	641	A148, 1707598-61-5	Y8
357	*N*-(4-acetil-1,4-diazepano-1-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	610	611	A148, 1565521-97-2	Y8
358	3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A148, 25999-04-6	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
359	3-ciclobutil-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	638	639	A148, 1057107-09-1	Y8
360	3-ciclobutil-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonil]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	679	680	A148, S12	Y8
361	3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A148, 29604-19-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
362	3-ciclobutil-*N*-(2-metilpropano-2-sulfonil)-4-[(oxan-4-il)metoxi]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	526	527	A148, 34813-49-5	Y1
363	4-(4-azidofenil)-*N*-(but-3-ino-1-sulfonil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	557	558	A238, 1341659-00-4	Y1
364	*N*-(cianometanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	522	523	A136, S3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
365	4-([1,4'-*b*ipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	536	537	A081	Ejemplo específico Y1
366	3-ciclobutil-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	527	528	AC05	Ejemplo específico Y6
367	3-ciclobutil-*N*-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	541	542	AC04	Y6

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
368	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(piperidin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	AC03	Ejemplo específico Y6
369	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	553	554	A136, S4	Y1
370	1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	514	515	A236, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
371	3-ciclobutil-4-(1,1-dioxo-1λ^6,4-tiazinan-4-il)-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	503	504	A209, 3144-09-0	Y1
372	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-[2-(1*H*-pirazol-1-il)etanosulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	577	578	A136	Y1
373	[2-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)etil]carbamato de bencilo	660	661	A136, S5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
374	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	537	538	A136, 669008-26-8	Y1
375	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(2-metilpropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	539	540	A136, 60199-80-6	Y1
376	({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)acetato de metilo	555	556	A136, S6	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
377	3-({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo	686	687	A136, S7	Y1
378	4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo	559	560	A244, 3144-09-0	Y1
379	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	629	630	A286, 3984-14-3	Ejemplo específico Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
380	3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	607	608	A285, 25999-04-6	Y8, Ejemplo específico
381	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A288	Y8
382	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	626	627	A287	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
383	3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	609	610	A268	Ejemplo específico Y5
384	*N*-(2-amino-2-oxoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	540	541	A136	Y1
385	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	528	529	A315	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
386	*N*-(2-acetamidoetanosulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	AC08	Ejemplo específico
387	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-(pirrolidin-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	553	AC09	Ejemplo específico
388	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-*N*-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	635	636	A136, 878388-02-4	Y8, Ejemplo específico

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
389	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(2*S*)-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	678	679	A136, S11	Y8
390	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-{4-[(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	679	680	A136	Y8
391	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	554	555	A136, 25855-60-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
392	3-ciclobutil-*N*-[etil(propil)sulfamoil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A136, 1094523-71-3	Y8
393	4-[({3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	653	654	A136, 1707598-61-5	Y8
394	*N*-(4-acetil-1,4-diazepano-1-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	623	624	A136, 1565521-97-2	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
395	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-{4-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	679	680	A136	Y8
396	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A136, 25999-04-6	Y8
397	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	651	652	A136, 1057107-09-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
398	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	692	693	A136, S12	Y8
399	3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A136, 1228338-35-9	Y8
400	3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	581	582	A136, 29604-19-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
401	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	523	524	A136, 154350-29-5	Y1
402	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	526	527	A136, 3984-14-3	Y8
403	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	A136, 1520-70-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
404	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	556	A380, 3144-09-0	Y1
405	1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	600	600	A380, 51517-04-5	Y1
406	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	585	A380, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
407	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	601	602	A308, 51517-04-5	Y1
408	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	586	A308, [3984-14-3]	Y8
409	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A404, [3984-14-3]	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
410	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	570	571	A404, [3144-09-0]	Y1
411	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	544	545	A408, 3144-09-0	Ejemplo específico Y1
412	*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	573	574	A408, 3984-14-3	Ejemplo específico Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
413	*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	558	559	A408, 1520-70-3	Ejemplo específico Y1
414	*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	570	569 $(M-H)^-$ (ESI-)	A408, 154350-29-5	Ejemplo específico Y1
415	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	629	630	A311, [51517-04-5]	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
416	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A311, [3984-14-3]	Y8
417	3-ciclobutil-*N*-[(1,4-dioxan-2-il)metanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A136	Y1
418	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	545	545	A403, [3144-09-0]	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
419	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	589	589	A403, [51517-04-5]	Y1
420	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	574	574	A403, [3984-14-3]	Y8
421	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	557	A308	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
422	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A381, 3144-09-0	Y1
423	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A381, 3984-14-3	Y8
424	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	588	589	A401, [3984-14-3]	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
425	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	602	603	A402, [3984-14-3]	Y8
426	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	565	566	A081, 3984-14-3	Ejemplo específico Y8
427	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	550	551	A081, 1520-70-3	Ejemplo específico Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
428	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	562	563	A081, 154350-29-5	Ejemplo específico Y1
429	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A308	Y1
430	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	512	513	AC10	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
431	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A311	Y1
432	3-ciclobutil-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	595	596	A409, 25855-60-1	Y5, Ejemplo específico
433	4-[({3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	694	695	A409, 1707598-61-5	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
434	3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A409, 1228338-35-9	Y5
435	3-ciclobutil-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	578	579	A409, 669008-26-8	Y5
436	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A409, 154350-29-5	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
437	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	553	A409, 1520-70-3	Ejemplo específico Y5
438	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	A409, 51517-04-5	Y5
439	3-ciclobutil-*N*-{4-[(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	720	721	A409	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
440	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A360, 3984-14-3	Y8
441	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	569	A386, 3144-09-0	Y1
442	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	598	598	A386, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
443	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(piperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A385, 3984-14-3	Y8
444	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	570	A387, 3984-14-3	Y8
445	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A360, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
446	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	598	599	A360, 1520-70-3	Y1
447	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A404, [51517-04-5]	Y1
448	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	586	587	AC11	Y6

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
450	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	554	555	A309	Y1
451	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	610	611	A309	Y1
452	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	640	641	A311	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
453	*N*-([1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonil)-3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	690	691	A409, 1057107-11-5	Y5
454	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-[3-(morfolin-4-il)propano-1-sulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	649	650	A081, 736182-77-7	Ejemplo específico Y1
455	3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	622	623	A409, 29604-19-1	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
456	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	567	568	A409, 3984-14-3	Y5
457	4-{[(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)sulfamoil]amino}piperidin-1-carboxilato de etilo	692	693	A285, 1707598-61-5	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
458	3-ciclobutil-*N*-{4-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-sulfonil}-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	718	719	A285	Y5
459	3-ciclobutil-*N*-(4-fluoropiperidin-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	623	624	A285, 1228338-35-9	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
460	3-ciclobutil-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	620	621	A285, 29604-19-1	Y5
461	3-ciclobutil-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	576	577	A285, 669008-26-8	Y5
462	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	562	563	A285, 154350-29-5	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
463	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	550	551	A285, 1520-70-3	Y5
464	3-ciclobutil-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A285, 51517-04-5	Y5
465	3-ciclobutil-*N*-(2-metilpropano-2-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	578	579	A285, 34813-49-5	Y5

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
466	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	571	571	A308, 1520-70-3	Y8
467	3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	624	624	A383, S4	Y1
468	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	594	A382, S4	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
469	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	601	602	A382, 3984-14-3	Y8
470	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(etanosulfonil)-4-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	552	A382, 1520-70-3	Y1
471	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[(2-metoxietil)(metil)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	630	631	A308, 508241-84-7	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
472	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A363, [3984-14-3]	Y8
473	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	A316	Y1
474	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	570	A317	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
475	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A364, 3984-14-3	Y8
476	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A365, 3984-14-3	Y8
477	*N*-(but-3-ino-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A308, 1341659-00-4	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
478	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A309, 1520-70-3	Y1
479	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(1*R*)-1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	440	Separación quiral, primer pico de elusión
480	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(1*S*)-1-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	440	Separación quiral, último pico de elusión

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
481	3-(ciclobutiloxi)-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A383, 3984-14-3	Y8
482	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[metil(propan-2-il)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A308, 372136-76-0	Y8
483	3-ciclobutil-*N*-[etil(metil)sulfamoil]-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	600	601	A308, 154743-05-2	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
484	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxiazetidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	628	629	A308, 1427081-07-9	Y8
485	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(pirrolidin-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A308, 4108-88-7	Y8
486	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A308, 67497-95-4	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
487	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	628	629	A308, 25999-04-6	Y8
488	4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	599	A309, [51517-04-5]	Y1
489	*N*-(dimetilsulfamoil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-[(oxan-4-il)metoxi]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A272	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
490	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	623	624	A328	Y1
491	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxietanosulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	AC12	Y6
492	4-(1-{3-ciclobutil-6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de metilo	643	644	A399, [3984-14-3]	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
493	4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	627	628	A400, [3984-14-3]	Y8
494	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A404, [1520-70-3]	Y1
495	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(morfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	626	627	A404, S4	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
496	4-[1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]piperidin-1-carboxilato de etilo	531	532	AC13	Y1
497	4-{6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-1-carboxilato de etilo	560	561	AC13	Y8
498	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	581	582	A318a	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
499	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-metoxifenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A318b	Y8
500	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	635	636	A319	Y8
501	3-ciclobutil-4-[4-(etoximetil)-4-fluoropiperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	529	530	A338	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
502	3-ciclobutil-4-{4-fluoro-4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	560	A339	Y1
503	3-ciclobutil-4-{3-fluoro-3-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	560	A340	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
504	3-ciclobutil-4-[4-fluoro-4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	515	516	A341	Y1
505	*N*-(4-cianopiperidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	650	651	A308	Y8
506	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(oxetano-3-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	599	A308, 1335234-13-3	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
507	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	A308	Y1
508	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	596	597	A308	Y1
509	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-(3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	553	A318a	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
510	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	606	607	A319	Y1
511	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A320	Y8
512	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(3-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	586	A326	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
513	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	635	636	A321	Y8
514	3-ciclobutil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	570	571	A320	Y1
515	3-ciclobutil-1-(3-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	557	A326	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
516	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	606	607	A321	Y1
517	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	572	573	AC16	Ejemplo específico Y9
518	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	501	501	A390, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
519	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	488	488	A389, 3144-09-0	Y1
520	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[(morfolin-4-il)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	517	517	A389, 3984-14-3	Y8
521	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(metoximetil)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	559	A388, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
522	4-(4-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A391, 3984-14-3	Y8
523	4-[4-(3-cianoazetidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A357	Y8
524	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxipirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A358	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
525	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A306	Y8
526	3-ciclobutil-4-(4,4-difluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	619	620	A289	Y8
527	4-[4-(2-cianomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	610	611	A290	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
528	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[metil(oxan-4-il)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A292	Y8
529	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	626	627	A322	Y8
530	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A322	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
531	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(oxan-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	A316	Y8
532	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A291	Y8
533	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(morfolin-4-il)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	641	642	A310	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
534	1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	611	612	A395, 3984-14-3	Y8
535	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	508	581	A366, 3984-14-3	Y8
536	3-ciclobutil-1-ciclohexil-4-[6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	606	607	A405, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
537	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-fluoropirrolidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	629	630	A308, S13	Y8
538	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxipirrolidin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	641	642	A308, S14	Y8
539	4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A056	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
540	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(metoximetil)piperidin-1-sulfonil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	669	670	A308, S15	Y8
541	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-fluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A356	Y8
542	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{6-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A406, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
543	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[1-(morfolin-4-il)etil]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A367, 3984-14-3	Y8
544	1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	611	611	A384, 3144-09-0	Y1
545	1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	655	655	A384, 51517-04-5	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
546	1-ciclohexil-4-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	640	640	A384, 3984-14-3	Y8
547	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	607	608	A368, 3984-14-3	Y8
548	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A344, [3144-09-0]	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
549	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	606	607	A313	Y8
550	3-ciclobutil-*N*-(ciclopropanosulfonil)-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	603	604	A313	Y1
551	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	580	581	A369, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
552	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piridin-3-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	624	625	A370, 3984-14-3	Y8
553	3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A371, 3984-14-3	Y8
554	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-[metil(propil)sulfamoil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	634	635	A313	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
555	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	648	649	A313	Y8
556	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	577	578	A313	Y1
557	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(1-metilciclopropano-1-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	617	618	A313	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
558	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(metilsulfamoil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	592	593	A313	Y8
559	1-ciclohexil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	609	610	A393, 3984-14-3	Y8
560	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	637	638	A293	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
561	4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A294	Y8
562	4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A295	Y8
563	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	601	602	A296	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
564	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A293	Y1
565	4-[4-(3-cianopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	565	566	A294	Y1
566	4-(3-ciano[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	579	580	A295	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
567	3-ciclobutil-4-(3-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	572	573	A296	Y1
568	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(piperidin-1-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	625	A308, S16	Y8
569	3-ciclobutil-*N*-(3-fluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	615	616	A308, S17	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
570	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	586	A297	Y8
571	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	651	652	A298	Y8
572	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A299	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
573	3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A300	Y8
574	*N*-(2-acetamidoetanosulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	627	628	A308	Y1
575	3-ciclobutil-1-[2-(difluorometoxi)piridin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	634	635	A325	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
576	*N*-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A308, S18	Y8
577	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	655	656	A308, S19	Y8
578	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-*N*-[(oxan-4-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	641	642	A308, S20	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
579	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[metil(oxan-4-il)sulfamoil]-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	655	656	A308, S21	Y8
580	3-ciclobutil-*N*-(3,3-difluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	633	634	A308, S22	Y8
581	4-[(3*S*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	593	594	A372, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
582	4-[(3*R*)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-3-ciclobutil-1-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	593	594	A373, 3984-14-3	Y8
583	3-ciclobutil-4-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	624	625	A374, 3984-14-3	Y8
584	3-ciclobutil-4-(9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	609	610	A375, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
585	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(3-metoxiazetidin-1-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	556	557	A297	Y1
586	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[3-(trifluorometil)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	622	623	A298	Y1
587	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(3-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A299	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
588	3-ciclobutil-4-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A300	Y1
589	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A376, 3984-14-3	Y8
590	4-(1-{3-ciclobutil-6-[(dimetilsulfamoil)carbamoil]-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de etilo	656	657	A301	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
591	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A307	Y8
592	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metoxisulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A308, S23	Y8
593	3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	589	590	A329	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
594	3-ciclobutil-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)piperidin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	618	619	A329	Y8
595	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A361, 3984-14-3	Y8
596	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	570	571	A361, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
597	1-ciclohexil-4-{4-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A392, 3144-09-0	Y1
598	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	542	543	A330	Y8
599	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	555	556	A331	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
600	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	569	570	A332	Y1
601	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{1-[(oxan-4-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	598	599	A332	Y8
602	3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	615	616	A333	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
603	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	567	568	A334	Y1
604	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	596	597	A334	Y8
605	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A362, [3984-14-3]	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
606	{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamato de metilo	572	573	A308	Y1
607	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	642	643	A377, 3984-14-3	Y8
608	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[3-(morfolin-4-il)pirrolidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	655	656	A202, S24	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
609	3-ciclobutil-*N*-(4-ciclopropilpiperazin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A202, S25	Y8
610	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-sulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	643	644	A202, S26	Y8
611	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	513	514	A330	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
612	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A331	Y8
613	3-ciclobutil-4-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	554	555	A336	Y8
614	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[9-(oxetan-3-il)-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A378, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
615	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	640	641	A379, 3984-14-3	Y8
616	3-ciclobutil-4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	570	571	A394, 3984-14-3	Y8
617	3-ciclobutil-4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	584	585	A398, 3984-14-3	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
618	3-ciclobutil-4-[(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metoxi]-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A397, 3984-14-3	Y8
619	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-{[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]metoxi}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	614	615	A396, 3984-14-3	Y8
620	3-ciclobutil-4-{1-[(2,5-dimetoxioxolan-3-il)metil]piperidin-4-il}-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	644	645	A333	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
621	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-{2-[(propan-2-il)oxi]pirimidin-4-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	627	628	A342	Y8
622	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(2-etoxipirimidin-4-il)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	613	614	A343	Y8
623	3-ciclobutil-1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	647	648	A327	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
624	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	640	641	A308	Y8
625	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(propan-2-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A302	Y8
626	3-ciclobutil-4-(1-ciclobutiloctahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	595	596	A303	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
627	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxetan-3-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	597	598	A304	Y8
628	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-[1-(oxan-4-il)octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A305	Y8
629	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	599	600	A344	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
630	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-sulfamoil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	585	586	A344	Y8
631	1-ciclohexil-4-[4-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	AC15	Ejemplo específico Y6
632	*N*-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A344, S18	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
633	1-ciclohexil-4-(4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]metil}fenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	568	569	A411	Y1
634	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-4-(4-{[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]metil}fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	596	597	A347	Y1
635	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	583	584	A348	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
636	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	594	595	A349	Y1
637	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonil)fenil]-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	608	609	A352	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
638	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	612	613	A346	Y8
639	4-[4-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-il)fenil]-1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	578	579	A355	Y1
640	1-ciclohexil-4-{4-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	A353	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
641	1-ciclohexil-*N*-(metanosulfonil)-4-{4-[(8-metil-2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-5-il)metil]fenil}-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	610	611	A354	Y1
642	1-ciclohexil-4-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	582	583	AC14	I34
643	1-ciclohexil-4-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]metil}fenil)-*N*-(metanosulfonil)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	596	597	AC14	I34

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
644	1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-[(propan-2-il)oxi]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	588	589	A412	Y1
645	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-metoxiazetidin-1-sulfonil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	656	657	A344, S27	Y8
646	3-ciclobutil-*N*-(3-fluoroazetidin-1-sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	644	645	A344, S17	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
647	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	655	656	A344, S28	Y8
648	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	537	538	A345	Y1
649	3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)ciclohexil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A345	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
650	3-ciclobutil-4-(4-fluoro[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	587	588	A306	Y8
651	*N*-(azetidin-1-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	638	639	A346, S18	Y8
652	3-ciclobutil-1-[3-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(dimetilsulfamoil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	633	634	A410	Y8, Ejemplo específico

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
654	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	571	572	A308, 1184-85-6	Y1
656	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	552	553	328	Y10, Ejemplo específico
657	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	511	512	185	Y10, Ejemplo específico

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
658	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-*N*-metil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	566	567	A409, 6601-37-2	Y1, Ejemplo específico
659	3-ciclobutil-*N*-(etanosulfonil)-*N*-metil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	564	565	A285, 6601-37-2	Y1
660	2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-6-metil-1λ^6,2,6-tiadiazinano-1,1-diona	591	592	A285, 137830-77-4	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
661	2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona	562	563	A285, 5908-62-3	Y1
662	3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-*N*-metil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	550	551	A285, 1184-85-6	Y1
663	2-(3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil)-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona	576	577	A285, 37441-50-2	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
664	2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-6-metil-1λ^6,2,6-tiadiazinano-1,1-diona	593	594	A409, 137830-77-4	Y1
665	2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona	564	565	A409, 5908-62-3	Y1
666	2-{3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona	578	579	A409, 37441-50-2	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
667	2-{3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazolidin-1,1-diona	523	524	A136, 5908-62-3	Y1
668	2-{3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}-1λ^6,2-tiazinano-1,1-diona	537	538	A136, 37441-50-2	Y1
669	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(metilsulfamoil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	530	531	A202, 72179-84-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
670	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxietanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	560	A202, 51517-04-5	Y1
671	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	586	587	A202, 25999-04-6	Y8
672	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-*N*-(3-hidroxipropano-1-sulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	559	560	AC17	Y6

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
673	4-[({3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carbonil}sulfamoil)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	671	672	A202, 1707598-61-5	Y8
674	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(oxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	572	573	A202, 1384876-01-0	Y8
675	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[(oxan-4-il)sulfamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	600	601	A202, 1566818-36-7	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
676	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-sulfonil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	669	670	A202, 1057107-09-1	Y8
677	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(2-metoxietanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo	588	589	A415, 51517-04-5	Y1
678	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(morfolin-4-sulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo	615	616	A415, 25999-04-6	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
679	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo	544	545	A415, 3144-09-0	Y1
680	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfamoil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de etilo	559	560	A415, 72179-84-1	Y8
681	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	572	573	A416, 3144-09-0	Y1

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
682	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(morfolin-4-sulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	643	644	A416, 25999-04-6	Y8
683	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(2-metoxietanosulfonil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	616	617	A416, 51517-04-5	Y1
684	4-{3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-6-[(metilsulfamoil)carbamoil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il}piperazin-1-carboxilato de 2-metilpropilo	587	588	A416, 72179-84-1	Y8

Número de Comp.	Nombre	PM	Mes	MP	Método
685	3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	625	626	A414, 25999-04-6	Y8
686	*N*-(2-aminopiridin-3-sulfonil)-3-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida	593	594	A202, 54136-36-6	Y1

Tabla XVI. Datos de RMN ^{1}H de Compuestos Representativos

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 - 8.25 (m, 2 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.49 - 7.69 (m, 5 H), 7.36 - 7.46 (m, 3 H), 7.02 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.87 - 3.96 (m, 4 H), 3.23 - 3.35 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H)
3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 3 H), 7.07 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.85 - 7.01 (m, 2 H), 3.84 - 4.03 (m, 4 H), 3.25 - 3.43 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H)
9	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.47 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.31 (s, 6 H), 3.16 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 1.60 - 2.22 (m, 10 H), 1.29 - 1.52 (m, 1 H), 1.22 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 2 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 2 H), 6.41 - 6.49 (m, 1 H), 4.02 (t, *J*=7.3 Hz, 4 H), 3.89 - 3.97 (m, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.28 - 3.34 (m, 4 H), 3.21 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.45 (quin, *J*=7.3 Hz, 2 H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
11	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.15 (s a, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 4.82 - 4.93 (m, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 4 H), 3.78 - 3.89 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 3.14 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 4 H), 1.76 - 1.88 (m, 1 H), 1.57 - 1.70 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.24 (d, *J*=1.0 Hz, 6 H)
12	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s a, 1 H), 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.48 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 5.46 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 4 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 2.09 - 2.25 (m, 4 H), 1.95 - 2.09 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H)
13	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (s a, 1 H), 7.90 - 8.06 (m, 2 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 (tt, *J*=1.0 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.31 - 3.39 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 1.79 - 1.91 (m, 4 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H)
14	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s, 1 H), 7.93 - 8.17 (m, 3 H), 7.60 (t, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.42 (t, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
15	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s a, 1 H), 8.05 (dd, *J*=8.6, 1.1 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.48 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H)
16	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.18 (s a, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.57 (dd, *J*=8.1, 1.6 Hz, 1 H), 3.86 - 3.99 (m, 4 H), 3.37 - 3.48 (m, 7 H), 3.28 - 3.35 (m, 4 H), 3.22 (quin, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 4 H), 1.21 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
17	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (s a, 1 H), 8.83 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 6.97 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.31 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
18	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s a, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.90 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 3 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
19	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s a, 1 H), 7.90 - 8.05 (m, 2 H), 7.50 - 7.63 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 3.60 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.29 - 3.43 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 1.79 - 1.95 (m, 4 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.46 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 4 H), 3.80 - 3.89 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.23 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
21	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.84 - 7.98 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.38 (c, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 3.89 - 3.95 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.29 - 3.34 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H)
22	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.72 - 5.01 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 7 H), 2.04 - 2.20 (m, 2 H), 1.91 - 2.04 (m, 4 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 1.50 - 1.68 (m, 2 H), 1.30 - 1.48 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
23	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 6.82 (tt, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.89 - 3.95 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H)
24	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.13 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.67 (s, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 3 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.28 - 3.36 (m, 4 H), 2.42 - 2.50 (m, 9 H)
25	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.83 - 8.00 (m, 2 H), 7.31 - 7.51 (m, 3 H), 6.98 - 7.13 (m, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.25 - 3.37 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H)
26	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 - 8.51 (m, 1 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.10 (s, 6 H), 2.51 (s, 3 H)
27	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.18 - 3.19 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
28	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 2 H), 7.44 - 7.54 (m, 3 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.62 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.48 (t, *J*=1.0 Hz, 3 H)
29	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s a, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.74 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 1 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.19 - 3.35 (m, 11 H), 1.30 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
30	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s a, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 3.61 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.19 - 3.37 (m, 11 H), 1.46 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.24 - 1.37 (m, 6 H)
31	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s a, 1 H), 8.34 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.77 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.46 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.26 - 3.34 (m, 5 H), 3.22 (s, 6 H), 1.25 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
32	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 8.34 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.79 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.47 (t, *J*=1.0 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 3.61 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.25 - 3.34 (m, 5 H), 3.22 (s, 6 H), 1.46 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.25 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
33	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 - 8.09 (m, 3 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 6.80 - 6.90 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.09 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H)
34	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s a, 1 H), 8.37 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.36 - 7.47 (m, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.85 - 3.96 (m, 4 H), 3.62 - 3.75 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.24 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 6 H)
35	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s a, 1 H), 8.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.03 - 8.13 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.82 - 3.96 (m, 4 H), 3.56 - 3.73 (m, 6 H), 3.22 (quin, *J*=13.6 Hz, 1 H), 1.47 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
36	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.14 (s a, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.30 - 7.48 (m, 5 H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.42 - 6.50 (m, 1 H), 4.35 - 4.47 (m, 1 H), 4.23 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.28 - 3.35 (m, 4 H), 3.21 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 1.20 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
37	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.71 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 4 H), 3.62 - 3.72 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)
38	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 4.99 - 5.15 (m, 1 H), 3.85 - 3.99 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 3.25 - 3.37 (m, 4 H), 3.15 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 2.29 - 2.57 (m, 4 H), 1.99 - 2.26 (m, 4 H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
39	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.00 - 5.17 (m, 1 H), 4.01 - 4.15 (m, 2 H), 3.84 - 3.96 (m, 5 H), 3.58 (td, *J*=11.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.25 - 3.35 (m, 4 H), 3.14 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 2.21 (s, 1 H), 1.87 - 2.14 (m, 2 H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
40	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1H-NH), 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 5H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 4H), 3.13 (sept, J=6.8 Hz, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 2H), s1.49 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.9 Hz, 6H)
41	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 - 8.07 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 3 H), 6.59 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 4.09 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.75 - 3.85 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.26 - 3.39 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H)
42	(300 MHz $CDCl_3$) δ ppm 8.01 - 8.09 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 6.54 - 6.63 (m, 2 H), 4.08 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.80 (dd, *J*=7.3, 5.6 Hz, 2 H), 3.62 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H), 1.50 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
43	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.14 (s a, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.40 - 6.47 (m, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 3.71 (s, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.28 - 3.36 (m, 4 H), 3.21 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 1.38 (s, 6 H), 1.20 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
44	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (s a, 1 H), 8.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.80 - 4.94 (m, 1 H), 3.83 - 3.95 (m, 4 H), 3.58 - 3.72 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 3.14 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 1.92 - 2.04 (m, 4 H), 1.75 - 1.88 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 1.29 - 1.47 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
45	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (s a, 1 H), 8.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.77 - 4.96 (m, 1 H), 3.81 - 3.96 (m, 4 H), 3.58 - 3.73 (m, 6 H), 3.14 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 1.92 - 2.04 (m, 4 H), 1.76 - 1.89 (m, 1 H), 1.50 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.47 (m, 3 H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
46	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.16 (s a, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 5 H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.58 (dt, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 5.49 - 5.57 (m, 0.5 H), 5.33 - 5.40 (m, 0.5 H), 3.88 - 4.00 (m, 4 H), 3.54 - 3.88 (m, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.28 - 3.36 (m, 4 H), 3.22 (quin, *J*=13.6 Hz, 1 H), 2.03 - 2.56 (m, 2 H), 1.21 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
47	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s a, 1 H), 8.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.77 - 4.97 (m, 1 H), 3.78 - 3.98 (m, 4 H), 3.60 - 3.72 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.90 - 2.20 (m, 6 H), 1.74 - 1.90 (m, 2 H), 1.19 - 1.49 (m, 2 H)
48	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s a, 1 H), 8.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.80 - 4.98 (m, 1 H), 3.81 - 3.94 (m, 4 H), 3.57 - 3.74 (m, 6 H), 2.43 (s, 3 H), 1.90 - 2.18 (m, 6 H), 1.63 - 1.90 (m, 3 H), 1.51 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.31 - 1.46 (m, 1 H)
49	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 4.66 - 5.07 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.30 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H), 1.90 - 2.19 (m, 8 H), 1.74 - 1.87 (m, 1 H), 1.15 - 1.51 (m, 1 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
50	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 4.81 - 4.99 (m, 1 H), 3.66 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.29 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H), 1.92 - 2.17 (m, 6 H), 1.75 - 1.91 (m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H), 1.51 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.30 - 1.46 (m, 1 H)
51	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (s a, 1 H), 8.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.11 (dd, *J*=11.6, 4.3 Hz, 2 H), 3.62 (t, *J*=1.0 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.19 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.82 - 2.22 (m, 8 H), 1.47 - 1.79 (m, 7 H), 1.24 - 1.50 (m, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
52	(400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.49 (s, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 5.26 (s a, 1 H), 4.21 (s a, 2 H), 4.06 (s a, 3 H), 3.52 - 3.75 (m, 5 H), 2.96 - 3.16 (m, 2 H), 1.91 - 2.20 (m, 6 H), 1.75 - 1.91 (m, 1 H), 1.65 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 1.26 - 1.53 (m, 8 H)
53	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J*=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.86 - 3.94 (m, 4 H), 3.64 - 3.71 (m, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.23 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.26 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
54	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.37 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 6.75 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1 H), 3.85 - 3.94 (m, 4 H), 3.65 - 3.71 (m, 4 H), 3.61 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.22 (quin, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.46 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
55	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.25 (s, 1 H), 8.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.43 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.11 - 3.25 (m, 7 H), 2.11 - 2.29 (m, 4 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 1.73 - 1.89 (m, 2 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
56	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (s, 1 H), 8.31 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.44 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.64 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.05 - 3.35 (m, 7 H), 2.13 - 2.24 (m, 4 H), 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 1.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
57	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.95 (s a, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.61 - 7.78 (m, 3 H), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 4 H), 3.62 - 3.72 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)
58	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.39 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.59 - 7.79 (m, 3 H), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.85 - 3.93 (m, 4 H), 3.57 - 3.74 (m, 6 H), 2.53 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
59	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.11 (s a, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 6.70 - 6.83 (m, 1 H), 3.90 - 4.02 (m, 4 H), 3.79 - 3.90 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.22 (quin, *J*=13.6 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
60	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s a, 1 H), 8.38 (dd, *J*=2.4, 0.5 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.83 - 7.98 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 6.81 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.85 - 3.93 (m, 4 H), 3.64 - 3.72 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
61	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.81 (s, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.84 - 7.98 (m, 2 H), 7.70 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.48 (m, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 4 H), 3.57 - 3.74 (m, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
62	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.75 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 3.91 - 3.99 (m, 4 H), 3.81 - 3.90 (m, 4 H), 3.61 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.22 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.46 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
63	(400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s a, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 3 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 2 H), 3.64 - 3.78 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.38 - 2.51 (m, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
64	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s a, 1 H), 8.25 - 8.44 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 4.81 - 4.95 (m, 1 H), 3.96 (t, *J*=13.0 Hz, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 3 H), 3.13 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.49 - 2.65 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 1.94 - 2.03 (m, 4 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.34 - 1.47 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 14 H)
65	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.14 (m, *J*=2.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 2 H), 7.42 - 7.58 (m, 3 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.27 - 3.35 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H)
66	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.88 (s, 1 H), 8.14 (m, *J*=2.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 7.40 - 7.57 (m, 3 H), 7.36 (m, *J*=2.1, 0.9 Hz, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.86 - 3.98 (m, 4 H), 3.63 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.26 - 3.37 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
67	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 7.83 (dt, *J*=10.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J*=8.2, 6.2 Hz, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 7.01 - 7.15 (m, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.26 - 3.37 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
68	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.87 (s a, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 1 H), 7.84 (dt, *J*=10.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J*=8.3, 6.3 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 3 H), 5.59 - 5.61 (m, 1 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 3.64 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.27 - 3.36 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
69	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.90 (s, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 4 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.80 - 4.08 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.28 - 3.37 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H)
70	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.83 (s a, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 7.39 - 7.53 (m, 4 H), 7.06 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 4 H), 3.64 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.24 - 3.37 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
71	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s, 1H-NH), 8.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.40 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.15-1.82 (m, 8H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
72	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.94 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 7 H), 3.45 (s, 3 H), 3.29 - 3.35 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H)
73	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.42 - 7.54 (m, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 7 H), 3.62 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.27 - 3.37 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.48 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
74	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 - 9.91 (m, 1 H), 8.36 - 8.22 (m, 1 H), 8.09 - 8.08 (m, 1 H), 8.10 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.69 - 7.54 (m, 3 H), 7.46 - 7.34 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 5.07 - 4.89 (m, 1 H), 4.18 - 4.02 (m, 2 H), 3.79 - 3.69 (m, 1 H), 3.68 - 3.57 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.52 - 2.35 (m, 2 H), 2.20 - 2.07 (m, 2 H), 2.01 – 1.84 (m, 3 H), 1.78 - 1.68 (m, 2 H), 1.27 (s, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 6.87 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 3.74 (quin, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.65 (s, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.06 - 2.13 (m, 2 H), 1.87 - 1.95 (m, 2 H)
76	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.25 (s a, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.74 (dt, *J*=7.3, 2.2 Hz, 1 H), 3.87 - 3.99 (m, 4 H), 3.59 - 3.71 (m, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.27 - 3.35 (m, 4 H), 3.21 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
77	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s a, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.50 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.70 - 6.79 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.32 (s, 6 H), 3.24 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.30 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
78	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.54 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 3.61 (c, *J*=1.0 Hz, 2 H), 3.32 (s, 6 H), 3.24 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.46 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.30 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
79	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.71 - 7.81 (m, 3 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 5.13 - 5.25 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.10 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.91 - 2.14 (m, 5 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.55 - 1.70 (m, 2 H), 1.27 - 1.48 (m, 2 H), 1.10 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
80	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.00 - 7.07 (m, 2 H), 4.81 - 4.91 (m, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.23 - 3.33 (m, 2 H), 3.12 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 2.06 - 2.19 (m, 5 H), 1.93 - 2.04 (m, 5 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H), 1.56 - 1.66 (m, 2 H), 1.32 - 1.47 (m, 1 H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
81	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 - 8.01 (m, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.71 - 6.79 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.26 - 3.36 (m, 2 H), 3.20 (quin, *J*=1.0 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 2.02 - 2.20 (m, 4 H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
82	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s a, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 4 H), 6.82 - 6.93 (m, 2 H), 6.70 - 6.79 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 3.39 - 3.48 (m, 6 H), 3.22 - 3.37 (m, 1 H), 3.00 - 3.17 (m, 9 H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
83	(400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.35 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 6.72 - 6.77 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.21 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 3.08 (s, 6 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 1.93 - 2.14 (m, 4 H), 1.25 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
84	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 2 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 6.68 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 2 H), 3.63 - 3.71 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.27 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.08 (s, 6 H), 1.26 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
85	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (s a, 1 H), 8.35 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.75 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.87 - 4.02 (m, 6 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 4 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 1 H), 1.92 - 2.16 (m, 4 H), 1.25 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
86	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.77 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 1 H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 4 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.24 - 3.34 (m, 5 H), 3.21 (s, 3 H), 1.25 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
87	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s a, 1 H), 8.33 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.76 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.78 - 5.08 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 5 H), 3.01 (s, 3 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.26 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
88	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 - 8.02 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 4 H), 3.64 (s, 4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 5 H), 3.11 (s, 3 H), 1.23 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
89	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 6.74 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.88 - 5.03 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.28 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.08 (s, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.26 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
90	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 1 H), 7.83 (s, 0.7 H), 7.74 (s, 0.3 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 6.63 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.79 - 5.09 (m, 2 H), 4.11 (dd, *J*=11.2, 4.4 Hz, 2 H), 3.47 - 3.70 (m, 4 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.78 - 2.15 (m, 9 H), 1.61 - 1.76 (m, 4 H), 1.50 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.35 - 1.46 (m, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
91	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.50 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 6.75 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 4.97 - 5.07 (m, 1 H), 4.13 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.25 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.09 (s, 6 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
92	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 - 8.55 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 1 H), 4.75 - 4.93 (m, 1 H), 3.65 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.19 (s, 6 H), 1.76 - 2.12 (m, 8 H), 1.55 - 1.69 (m, 3 H), 1.50 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.00 - 1.10 (m, 2 H), 0.82 - 0.94 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
93	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.74 - 4.99 (m, 1 H), 4.05 - 4.27 (m, 2 H), 3.66 - 3.90 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.15 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.65 (dd, *J*=12.9, 10.7 Hz, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 4 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 1.60 - 1.68 (m, 1 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.32 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H), 1.21 - 1.29 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
94	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.25 - 8.34 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.81 - 4.92 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.16 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 4 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.60 - 1.76 (m, 1 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.34 (s, 6 H), 1.23 - 1.27 (m, 1 H), 1.18 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
95	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.49 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 6.76 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H), 4.19 - 4.28 (m, 2 H), 3.87 - 3.96 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.20 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 1.92 - 2.13 (m, 4 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
96	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 4 H), 6.93 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 6.70 - 6.76 (m, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 2 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.30 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 2.93 (s, 3 H), 1.89 - 2.01 (m, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
97	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (s a, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.78 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.46 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.88 - 6.99 (m, 3 H), 4.14 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.96 - 4.03 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 4 H), 3.52 - 3.62 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.24 - 3.37 (m, 5 H), 2.93 (s, 3 H), 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
98	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.82 - 4.93 (m, 1 H), 4.37 - 4.49 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 2 H), 3.14 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.03 - 2.19 (m, 4 H), 1.92 - 2.04 (m, 4 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 4 H), 1.48 (s, 3 H), 1.34 - 1.45 (m, 1 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
99	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.73 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 2 H), 3.87 - 3.98 (m, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 3.27 - 3.34 (m, 4 H), 3.21 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 1.91 - 2.12 (m, 4 H), 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
100	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 - 8.07 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 3.52 - 3.66 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 3.26 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 2.86 - 2.97 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.92 - 2.09 (m, 1 H)
101	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.11 (s a, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 3.50 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.25 - 3.34 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 1.80 - 1.90 (m, 4 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
102	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (s, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 3.59 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.50 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.25 - 3.34 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 1.80 - 1.90 (m, 4 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 1.45 (t, *J*=1.0 Hz, 3 H)
103	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.21 (s a, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.32 - 7.53 (m, 2 H), 6.92 - 7.14 (m, 2 H), 4.79 - 4.97 (m, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.22 - 3.34 (m, 2 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 2 H), 1.91 - 2.21 (m, 12 H), 1.75 - 1.91 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 2 H), 1.33 - 1.47 (m, 1 H)
104	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.81 - 4.96 (m, 1 H), 3.88 - 4.03 (m, 2 H), 3.53 - 3.71 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 2.24 - 2.46 (m, 2 H), 1.95 - 2.21 (m, 12 H), 1.76 - 1.95 (m, 3 H), 1.52 - 1.70 (m, 2 H), 1.32 - 1.50 (m, 1 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
105	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (m, 1H-NH), 7.95 (s, 1H), 7.43 (dd, J=1.8, 6.4 Hz, 2H), 7.40- 7.35 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.04 (dd, J= 2.2, 6.5 Hz, 2H), 6.48 (quint, J=3.5, 5.3 Hz, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.79 (t, J=4.9 Hz, 4H), 3.81 (c, J=4.8, 8.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.21 (quint, J=6.7, 13.5, 1H), 2.4 (s, 1H), 1.2 (d, J=6.7, 6H)
106	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.59 (dd, *J*=1.0 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.76 - 4.95 (m, 1 H), 4.10 - 4.23 (m, 1 H), 3.58 - 3.73 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.19 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.92 - 2.31 (m, 8 H), 1.73 - 1.89 (m, 1 H), 1.51 - 1.69 (m, 2 H), 1.33 - 1.49 (m, 1 H), 1.18 (d, *J*=7.0 Hz, 6 H)
107	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.12 - 8.23 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 6.96 (tt, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.12 - 4.23 (m, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
108	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 4.88 - 4.98 (m, 0.5 H), 4.81 - 4.88 (m, 0.5 H), 4.68 - 4.76 (m, 1 H), 3.76 - 3.97 (m, 2 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.12 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.88 - 2.16 (m, 9 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.44 - 1.60 (m, 2 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
109	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s a, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 6.85 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.54 - 6.60 (m, 1 H), 3.64 (s, 4 H), 3.38 - 3.47 (m, 10 H), 3.30 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.03 - 2.12 (m, 4 H), 1.23 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
110	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s a, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 4 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.57 (dd, *J*=8.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J*=11.4, 4.3 Hz, 2 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 7 H), 3.30 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.04 - 2.15 (m, 4 H), 1.86 - 2.02 (m, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
111	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.58 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J*=11.4, 4.1 Hz, 2 H), 3.90 - 4.04 (m, 1 H), 3.73 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.57 (t, *J*=11.2 Hz, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 7 H), 2.94 (s, 3 H), 2.36 - 2.51 (m, 2 H), 2.03 - 2.15 (m, 6 H), 1.83 - 2.03 (m, 4 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H)
112	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 8.01 - 8.13 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.54 - 7.69 (m, 2 H), 7.34 - 7.51 (m, 1 H), 3.92 - 4.03 (m, 4 H), 3.77 - 3.92 (m, 4 H), 3.63 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.23 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 1.48 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
113	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.83 - 7.99 (m, 2 H), 7.31 - 7.52 (m, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.86 - 3.98 (m, 4 H), 3.64 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.25 - 3.36 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
114	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.90 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
115	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 4 H), 3.61 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.27 - 3.36 (m, 4 H), 2.46 (m, *J*=2.1 Hz, 9 H), 1.48 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
116	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 2 H), 7.32 - 7.50 (m, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 4 H), 3.64 (c, *J*=7.4 Hz, 2 H), 3.26 - 3.37 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 1.49 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H)
117	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (s a, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.45 - 3.67 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.05 - 3.23 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.06 - 2.22 (m, 2 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.49 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
118	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.45 - 3.68 (m, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 3.04 - 3.21 (m, 2 H), 2.45 - 2.52 (m, 3 H), 2.07 - 2.22 (m, 2 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.40 - 1.55 (m, 9 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
119	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.16 (s a, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.78 - 4.96 (m, 1 H), 4.13 - 4.28 (m, 2 H), 3.82 - 3.96 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.12 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 1.87 - 2.17 (m, 9 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 1.25 - 1.47 (m, 4 H), 1.22 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
120	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s a, 1 H), 8.47 (s, 2 H), 7.68 - 7.94 (m, 1 H), 4.80 - 4.94 (m, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 2 H), 3.64 - 3.74 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.15 (quin, *J*=1.0 Hz, 1 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 1.91 - 2.04 (m, 4 H), 1.76 - 1.87 (m, 1 H), 1.51 - 1.69 (m, 2 H), 1.34 - 1.47 (m, 1 H), 1.22 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
121	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.19 (s, 1H-NH), 8.26 (d, J=2.3, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 3.82 (t, J=5.7 Hz, 4H), 3.64 (t, J=6.0 Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.17 (quin, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.19-1.22 (m, 10H), 1.17 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
122	(300 MHz, CDCl3) δ ppm 10.20 (s, 1 H), 8.30 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.70-5.46 (m, 1 H), 5.31 (s, 4 H), 4.99 - 4.71 (m, 1 H), 4.14 (td, J=8.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 3.82 – 3.65 (m, 1 H), 3.54 – 3.37 (m, 2 H), 3.18 (quin, J=6.7 Hz, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 2.48 - 2.26 (m, 1 H), 2.20 -1.72 (m, 6 H), 1.69 -1.50 (m, 2 H), 1.51 – 1.21(m, 2 H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 6 H)
123	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 4.95 - 5.07 (m, 1 H), 4.81 - 4.93 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.11 - 3.22 (m, 4 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 1.90 - 2.04 (m, 6 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.70 - 1.77 (m, 2 H), 1.53 - 1.69 (m, 2 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.22 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
124	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.44 - 8.51 (m, 1 H), 8.32 - 8.41 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59 - 7.77 (m, 3 H), 6.83 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.91 - 4.03 (m, 2 H), 3.62 - 3.74 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.24 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.92 - 3.05 (m, 1 H), 1.92 - 2.16 (m, 4 H), 1.26 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
125	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (s, 1 H), 7.66 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 4 H), 3.42 (s, 3 H), 3.28 - 3.35 (m, 4 H), 3.25 (s, 6 H), 3.19 (quin, *J*=13.7 Hz, 1 H), 1.19 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
126	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.62 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 3.90 - 3.97 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.29 - 3.37 (m, 4 H), 3.23 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
127	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 2 H), 7.33 - 7.47 (m, 3 H), 7.05 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 4 H), 3.23 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 1.20 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
128	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.31 (s, 1H-NH), 7.97 (s, 1H), 7.72 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 8H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.19 (sept, J=6.9 Hz, 1H), 3.18 (d, J=6.7, 6H)
129	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.97 - 8.00 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.67 (dt, *J*=10.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.83 - 6.89 (m, 2 H), 6.66 (dt, *J*=10.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)
130	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.74 - 7.90 (m, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 6.81 (tt, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.21 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 4 H), 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
131	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s, 1 H), 7.94 - 8.13 (m, 2 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 7.55 (td, *J*=8.2, 6.4 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.03 - 7.13 (m, 3 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.27 - 3.37 (m, 2 H), 3.21 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 1.99 - 2.21 (m, 4 H), 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
132	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (s a, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 3.65 (s, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.33 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 1.24 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
133	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 6.67 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.90 - 5.02 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.58 - 3.69 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.30 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 1.88 - 2.04 (m, 2 H), 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 1.27 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
134	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 4.97 - 5.07 (m, 1 H), 4.13 (dd, *J*=11.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.26 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 1.70 - 1.78 (m, 2 H), 1.30 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
135	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 3.54 - 3.67 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.31 - 3.43 (m, 2 H), 3.20 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.89 - 3.02 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 2 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 1.21 (d, *J*=7.0 Hz, 6 H)
136	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (s, 1H-NH), 8.33 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=1.7, 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.94-3.87 (m, 8H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 4H), 3.21 (sept, J=6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
137	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s, 1 H), 8.02 - 8.13 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.60 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.36 - 7.47 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.23 - 3.34 (m, 4 H), 2.50 - 2.68 (m, 2 H), 1.88 - 2.08 (m, 1 H), 1.61 - 1.82 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H)
138	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.90 (s, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 2 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 3.62 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.22 - 3.34 (m, 4 H), 2.51 - 2.68 (m, 2 H), 1.88 - 2.08 (m, 1 H), 1.61 - 1.83 (m, 3 H), 1.47 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H)
139	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 4.16 - 4.30 (m, 2 H), 3.85 - 3.99 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.22 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 1 H), 1.90 - 2.15 (m, 4 H), 1.29 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
140	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.56 - 7.75 (m, 2 H), 7.03 - 7.22 (m, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.24 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 1.94 - 2.15 (m, 4 H), 1.23 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
141	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 7.02 - 7.21 (m, 4 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.27 - 3.35 (m, 2 H), 3.23 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 1.99 - 2.20 (m, 4 H), 1.19 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
142	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s, 1H-NH), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.00 (quin, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.60-3.48 (3, H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.19-1.97 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
143	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (dd, *J*=8.5, 1.0 Hz, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 4.64 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.00 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.47 - 3.65 (m, 5 H), 3.45 (s, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.10 - 3.23 (m, 3 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.02 - 2.21 (m, 4 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H)
144	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (s, 1H-NH), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 3.7.-3.66 (m, 2H), 3.46 (sept, J=6.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 3.00-2.91 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 6H)
145	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 5.02 - 5.16 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 2 H), 3.83 - 4.01 (m, 3 H), 3.52 - 3.72 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.13 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.90 - 3.01 (m, 1 H), 2.35 - 2.50 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 1 H), 1.87 - 2.14 (m, 6 H), 1.17 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
146	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.07 (dd, *J*=8.5, 1.0 Hz, 2 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 4.01 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.83 - 3.91 (m, 2 H), 3.73 - 3.81 (m, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.07 - 3.17 (m, 2 H), 2.56 - 2.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.03 - 2.21 (m, 4 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H)
147	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.51 - 7.66 (m, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.00 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 2 H), 3.40 - 3.55 (m, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.04 - 3.18 (m, 2 H), 2.77 - 2.91 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 3 H), 1.92 - 2.16 (m, 4 H), 1.63 - 1.82 (m, 2 H)
148	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2 H), 7.36 - 7.45 (m, 3 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 4 H), 3.67 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.29 - 3.38 (m, 4 H), 2.32 - 2.49 (m, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
149	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.17 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 3 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.50 (quin, *J*=13.4 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.12 - 2.22 (m, 1 H), 1.52 - 1.57 (m, 2 H), 1.47 (dd, 6 H)
150	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40 (s, 1 H), 4.65 - 4.84 (m, 1 H), 3.32 - 3.61 (m, 10 H), 2.99 - 3.15 (m, 2 H), 1.75 - 2.15 (m, 12 H), 1.47 - 1.67 (m, 2 H), 1.39 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
151	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.18 - 8.25 (m, 2 H), 7.59 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 3.85 - 3.94 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.10 - 3.21 (m, 2 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.44 - 2.56 (m, 2 H), 2.04 - 2.22 (m, 4 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 1.23 (d, *J*=5.6 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
152	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.16 - 8.22 (m, 2 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 4 H), 3.38 (s, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 2.41 - 2.53 (m, 2 H), 2.00 - 2.21 (m, 4 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 1.63 (sxt, *J*=1.0 Hz, 2 H), 0.98 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
153	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 - 8.15 (m, 2 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 4.01 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.59 - 3.67 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.34 - 3.41 (m, 4 H), 3.26 - 3.32 (m, 1 H), 2.88 - 2.98 (m, 1 H), 2.61 - 2.77 (m, 2 H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.41 - 2.51 (m, 2 H), 2.13 - 2.25 (m, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 1.83 - 2.01 (m, 3 H), 1.23 - 1.36 (m, 1 H)
154	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.18 - 8.22 (m, 2 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 7.45 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 4 H), 3.38 (s, 3 H), 3.12 - 3.21 (m, 2 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 2 H), 1.86 - 2.24 (m, 10 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
155	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.38 (t, J=15.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 4 H), 3.49 - 3.53 (m, 0 H), 3.45 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 3.01 - 3.11 (m, 6 H), 2.17 (s a, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6 H)
156	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 9 H), 2.93 - 3.04 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.90 - 1.98 (m, 2 H), 1.51 - 1.64 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
157	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 6.73 - 6.81 (m, 1 H), 3.59 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H),3.30 - 3.33 (m, 4H), 3.05 (s, 6 H), 1.82 - 1.91 (m, 4 H), 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
158	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.91 - 4.02 (m, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 6 H), 3.45 (s, 3 H), 3.22 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 1.92 - 2.16 (m, 8 H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
159	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.55 – 7.49 (m, 3 H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 4.60 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 3.99 (p, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.42 – 3.32 (m, 2 H), 3.22 – 3.12 (m, 5 H), 2.65 – 2.54 (m, 2 H), 2.49 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 2.44 – 2.34 (m, 2 H), 2.22 – 1.96 (m, 6 H)
160	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (m, 1H-NH), 7.54 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=0.8, 7.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J*=2.1, 8.2 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.06 (s a, 6H), 2.93 (sept, *J*=3.7 Hz, 1H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
161	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 - 7.72 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.37 - 7.29 (m, 1 H), 7.12 - 7.02 (m, 1 H), 3.68 – 3.60 (m, 2 H), 3.52 – 3.41 (m, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.98 – 2.88 (m, 2 H), 2.78 – 2.70 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.94 – 1.86 (m, 2 H), 1.76 – 1.60 (m, 3 H), 1.56 – 1.42 (m, 7 H).
162	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 - 7.87 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 3.35 - 3.63 (m, 10 H), 3.07 (t, *J*=11.3 Hz, 1 H), 2.95 (t, *J*=10.1 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 1.73 - 1.87 (m, 1 H), 1.43 - 1.53 (m, 6 H)
163	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 6 H), 3.43 (s, 3 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 2.94 (dd, *J*=11.8, 8.7 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 1.72 - 1.87 (m, 1 H), 1.41 - 1.52 (m, 9 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
164	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 (s a, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 3.37 - 3.52 (m, 4 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.91 - 2.09 (m, 3 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
165	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (m, 1H-NH), 7.79 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.96 (s a, 3H), 2.48 (s a, 3H), 2.37 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)
167	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (s a, 1 H), 7.86 - 8.07 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 3.45 - 3.62 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
168	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (m, 1H-NH), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.53 (s a, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.25 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.47 (sept, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 3.37 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.99 (dt, *J*=1.7, 12.1 Hz, 2H), 1.96 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.56 (dc, *J*=3.8, 12.6 Hz, 2H), 1.48 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)
169	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 - 8.34 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.07 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 3.62 - 3.69 (m, 4 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H), 3.20 (quin, *J*=6.8 Hz, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 2.01 - 2.21 (m, 8 H), 1.19 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
170	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 - 7.91 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 3.65 (s, 4 H), 3.52 (quin, *J*=6.7 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.47 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
171	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 - 7.92 (m, 2 H), 7.43 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.74 - 3.85 (m, 4 H), 3.64 - 3.74 (m, 2 H), 3.46 - 3.61 (m, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.01 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 1.66 - 1.76 (m, 4 H), 1.46 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)
172	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 7.88 - 8.08 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 3.44 - 3.66 (m, 6 H), 3.42 (s, 3 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 1.82 - 1.94 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H), 0.96 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H)
173	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 3.29 - 3.51 (m, 8 H), 3.27 (s, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H), 1.29 (s, 3 H)
174	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.31 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 3 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 4.06 - 4.19 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.04 - 3.17 (m, 2 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 2 H), 2.01 - 2.24 (m, 4 H), 1.78 - 1.91 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
175	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 7.86 - 8.07 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H), 3.44 - 3.61 (m, 4 H), 3.42 (s, 3 H), 3.29 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 2.04 - 2.20 (m, 2 H), 1.81 - 1.96 (m, 3 H), 1.47 (d, *J*=7.0 Hz, 6 H), 0.96 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)
176	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.58 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 4.36 (c, *J*=8.6 Hz, 2 H), 4.00 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.49 - 3.62 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.38 - 2.49 (m, 2 H), 2.02 - 2.21 (m, 4 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H)
177	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (s a, 1 H), 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 7.53 (s, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 4.62 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 3.36 - 3.53 (m, 6 H), 3.22 - 3.35 (m, 2 H), 2.52 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
178	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 7.97 – 7.93 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.27 – 7.22 (m, 2 H), 5.74 (td, J = 56.0, 4.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1 H), 3.64 – 3.66 (m, 1 H), 3.49 – 3.38 (m, 4 H), 3.00 – 2.84 (m, 2 H), 2.44 – 2.30 (m, 1 H), 2.12 – 1.96 (m, 2 H), 1.92 – 1.80 (m, 1 H), 1.52 – 1.40 (m, 7 H).
179	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 - 8.01 (m, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 4.14 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 4.00 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.69 (t, *J*=5.1 Hz, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 4 H), 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.45 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
180	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (s a, 1 H), 7.92 - 8.01 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 3.91 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.31 - 3.57 (m, 8 H), 1.96 - 2.03 (m, 2 H), 1.78 - 1.92 (m, 6 H), 1.47 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
181	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s a, 1 H), 8.05 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.52 - 2.67 (m, 2 H), 2.40 - 2.51 (m, 2 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 4 H), 1.72 - 1.91 (m, 3 H), 1.13 - 1.41 (m, 5 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
182	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=10.3 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.40 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 4.13 (t, J=8.3 Hz, 2 H), 3.37 - 3.37 (m, 2 H), 2.58 - 2.70 (m, 3 H), 2.50 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 2.01 - 2.23 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 4 H), 1.79 (d, J=4.0 Hz, 2 H)
183	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s a, 1 H), 8.05 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 3.99 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 2 H), 3.51 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.57 - 2.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.51 (m, 2 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 1.63 - 1.81 (m, 3 H), 1.46 - 1.56 (m, 2 H)
184	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 - 8.14 (m, 2 H), 7.46 - 7.62 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.18 (s, 4 H), 3.86 (quin, *J*=7.9 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.53 - 2.71 (m, 2 H), 2.35 - 2.51 (m, 2 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 4 H), 1.66 - 1.79 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
185	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (m, 1H-NH), 8.04 (dd, *J*=1.1, 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.98 (c, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.37 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.95 (dt, *J*=1.8, 12.2 Hz, 2H), 2.63 (dquint, *J*=2.3, 9.2 Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.95 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 2.63 (dc, *J*=3.8, 12.6 Hz, 2H)
186	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (s a, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 2 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.84 - 4.00 (m, 3 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.41 - 2.53 (m, 2 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 0.72 - 0.81 (m, 1 H), 0.33 (c, *J*=4.1 Hz, 1 H)
187	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (m, 1H-NH), 7.73 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, *J*=1.7, 5.6 Hz, 2H), 3.89 (t, *J*=4.6 Hz, 4H), 3.60 (t, *J*=5.1 Hz, 4H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.42 (s, 6H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.46 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
188	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.26 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.45 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J*=5.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.40 - 3.63 (m, 14 H), 3.08 - 3.21 (m, 2 H), 2.03 - 2.18 (m, 6 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
189	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s a, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 3.91 - 4.05 (m, 2 H), 3.55 - 3.78 (m, 7 H), 3.46 (s, 3 H), 2.91 - 3.02 (m, 1 H), 2.32 - 2.49 (m, 2 H), 1.83 - 2.20 (m, 12 H)
190	(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (dd, *J*=1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.85 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 3H)
191	(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.60 (dt, *J*=2.0, 7.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 4H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
192	(300 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.10 - 8.22 (m, 2 H), 7.47 - 7.61 (m, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.87 - 4.07 (m, 5 H), 3.37 (s, 3 H), 2.43 - 2.67 (m, 4 H), 1.97 - 2.17 (m, 2 H), 1.71 - 1.86 (m, 4 H), 1.41 - 1.63 (m, 6 H)
193	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.02 - 8.24 (m, 2 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.25 - 7.42 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.40 (t, *J*=8.6 Hz, 2 H), 4.11 (dd, *J*=8.3, 5.4 Hz, 2 H), 3.92 (quin, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.99 - 3.12 (m, 1 H), 2.37 - 2.65 (m, 4 H), 1.96 - 2.16 (m, 2 H)
194	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s a, 1 H), 8.45-8.25 (m, 1 H), 8.16-8.03 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.81-7.52 (m, 3 H), 7.41 (s a, 1 H), 6.96-6.75 (m, 1 H), 4.10-3.91 (m, 2 H), 3.88-3.74 (m, 2 H), 3.74-3.58 (m, 2 H), 3.44 (s a, 3 H), 3.32-3.09 (m, 5 H), 3.07-2.90 (m, 1 H), 2.52-2.28 (m, 2 H), 2.21-1.95 (m, 4 H)
195	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.04 - 8.09 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 6.84 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.48 - 3.59 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.91 - 3.09 (m, 3 H), 2.60 - 2.75 (m, 2 H), 1.96 - 2.14 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
196	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s a, 1 H), 8.33 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.06 - 8.13 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, 3 H), 7.33 - 7.45 (m, 1 H), 6.83 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 3.92 - 4.04 (m, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.93 - 3.03 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 2 H), 1.93 - 2.13 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H)
197	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.31 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 2 H), 7.98 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 3 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 6.83 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.35 - 5.43 (m, 0.25 H), 5.21 - 5.28 (m, 0.25 H), 4.98 - 5.07 (m, 0.25 H), 4.83 - 4.94 (m, 0.25 H), 3.92 - 4.04 (m, 2 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.06 - 3.17 (m, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 2.59 - 2.85 (m, 2 H), 2.39 - 2.59 (m, 2 H), 1.95 - 2.16 (m, 4 H)
198	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.01 - 8.09 (m, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 2 H), 3.95 - 4.16 (m, 3 H), 3.36 - 3.52 (m, 5 H), 2.36 - 2.69 (m, 4 H), 1.80 - 2.20 (m, 5 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.35 - 1.55 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
199	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (m, 1H-NH), 8.04 (dd, *J*=1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (tt, 1.1, 7.4 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 0.5H), 4.66-4.61 (m, 0.5H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.51-3.42 (m, 5H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.89 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H)
200	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (m, 1H-NH), 8.04 (dt, *J*=1.3, 7.4 Hz, 2H), 7.56 (tt, 2.0, 7.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (tt, 1.1, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (d, 6.4 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 3H), 3.52 (dt, 2.1, 12.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.83 (dd, 2.0, 13.0 Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H)
201	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J*=5.6, 1.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.85 - 4.04 (m, 6 H), 3.61 - 3.76 (m, 7 H), 3.46 (s, 3 H), 2.92 - 3.04 (m, 1 H), 2.33 - 2.50 (m, 2 H), 1.86 - 2.17 (m, 8 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
202	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (s a, 1 H), 8.05 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.93 (quin, *J*=8.1 Hz, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 3 H), 3.70 (dd, *J*=10.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.58 - 2.71 (m, 2 H), 2.31 - 2.50 (m, 3 H), 2.00 - 2.17 (m, 3 H), 1.49 - 1.55 (m, 2 H)
203	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 (s a, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 2 H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.10 - 4.30 (m, 4 H), 3.86 (quin, *J*=7.9 Hz, 1 H), 3.74 (t, *J*=5.1 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H), 2.40 - 2.52 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.70 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H)
204	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 4.10 (s, 4 H), 3.87 (quin, *J*=7.9 Hz, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.40 - 2.51 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.91 (t, *J*=5.2 Hz, 4 H)
205	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.15 - 8.22 (m, 2 H), 7.51 - 7.60 (m, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 2 H), 4.08 (quin, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.37 - 3.42 (m, 5 H), 3.13 (s, 2 H), 2.43 - 2.70 (m, 4 H), 1.94 - 2.21 (m, 4 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 0.40 - 0.51 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
206	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.13 - 8.21 (m, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 4.08 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 4 H), 3.38 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.43 - 2.65 (m, 4 H), 1.97 - 2.20 (m, 2 H)
207	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.86 (m, 1H-NH), 8.04 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 5H), 3.12 (dt, *J*=2.7, 8.8 Hz, 2H), 2.62 (dquint, *J*=2.4, 9.2 Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 8H), 1.93-1.85 (m, 2H)
208	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s a, 1 H), 8.07 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.60 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 6 H), 5.16 (s, 2 H), 4.38 (s a, 2 H), 4.03 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.86 (tt, *J*=11.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 2.89 (s a, 2 H), 2.58 - 2.73 (m, 2 H), 2.39 - 2.52 (m, 2 H), 2.02 - 2.26 (m, 6 H), 1.81 - 2.02 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
209	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.37-8.25 (m, 1 H), 8.16-8.04 (m, 2 H), 8.03-7.91 (m, 1 H), 7.68-7.63 (m, 2 H), 7.63-7.59 (m, 1 H), 7.47-7.35 (m, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.12-4.78 (m, 1 H), 3.97 (ddd, *J* = 13.8, 7.4, 3.7 Hz, 2 H), 3.70 (ddd, *J* = 13.6, 7.6, 3.6 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.15-3.07 (m, 1 H), 3.01-2.91 (m, 1 H), 2.79-2.59 (m, 2 H), 2.58-2.46 (m, 2 H), 2.16-1.93 (m, 4 H)
210	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.30 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.11-8.05 (m, 2 H), 8.02-7.96 (m, 1 H), 7.66-7.58 (m, 3 H), 7.47-7.38 (m, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 5.43-5.18 (m, 1 H), 3.98 (ddd, *J* = 13.6, 7.4, 3.7 Hz, 2 H), 3.82-3.64 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.98 (tt, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1 H), 2.85-2.70 (m, 2 H), 2.58-2.39 (m, 2 H), 2.15-1.93 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
211	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (m, 1H-NH), 8.03 (dt, *J*=1.3, 8.8 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=1.3, 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (dt, *J*=1.1, 7.4 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.07 (quint, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.57 (dquint, *J*=2.1, 9.2 Hz, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H)
212	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (m, 1H-NH), 8.04 (dt, *J*=1.2, 7.8 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (dt, *J*=1.1, 7.1 Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.09 (quint, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.96-1.75 (m, 6H)
213	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 – 7.28 (m, 6 H), 4.57 (s, 2 H), 3.97 (p, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.73 – 3.63 (m, 2 H), 3.46 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.02 – 2.89 (m, 2 H), 2.70 – 2.55 (m, 2 H), 2.48 – 2.36 (m, 2 H), 2.14 – 1.86 (m, 5 H), 1.66 – 1.54 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
214	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.34 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.26 (s, 4 H), 3.85 (p, *J*=8.0 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.68 – 2.52 (m, 2 H), 2.48 – 2.38 (m, 2 H), 2.30 – 2.24 (m, 4 H), 2.12 – 1.88 (m, 5 H).
215	(300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.54-2.43 (m, 3H), 2.28-1.98 (m, 8H)
216	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.22 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 4.28 (m, J=9.5 Hz, 1 H), 3.99 - 4.21 (m, 2 H), 3.54 - 3.88 (m, 4 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.88 - 3.13 (m, 2 H), 2.44 - 2.77 (m, 4 H), 2.35 (m, J=5.9 Hz, 2 H), 2.18 (s, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.08 (m, J=4.4 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
218	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.20 (m, 1H-NH), 7.39 (s, 1H), 4.74 (tt, *J*=3.8, 11.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.89 (dt, *J*=1.9, 12.4 Hz, 2H), 2.11-1.76 (m, 10H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33-1.25 (m, 1H)
219	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 0.5H), 4.52-4.47 (m, 0.5H), 3.98 (quint, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.1 (t, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.94 (c, *J*=12.2 Hz, 2H), 2.73-2.52 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.91-1.70 (m, 4H)
220	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.54 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 47.0, 5.6 Hz, 2H), 3.98 (p, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.74 – 3.66 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.00 – 2.91 (m, 2 H), 2.68 – 2.58 (m, 2 H), 2.47 – 2.37 (m, 2 H), 2.14 – 1.92 (m, 5 H), 1.72 – 1.61 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
221	(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22-8.19 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.77 (d, *J*=12.1 Hz, 2H), 3.57 (quint, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.96 (t, *J*=12.6 Hz, 2H), 1.92 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.48 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H)
222	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.04(d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.55 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.97 (p, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.31 – 3.25 (m, 4 H), 2.68 – 2.56 (m, 2 H), 2.48 – 2.38 (m, 2 H), 2.14 – 2.02 (m, 2 H), 1.74 – 1.68 (m, 4 H), 1.53 – 1.44 (m, 10 H)
227	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.88 (s a, 1 H), 8.29 - 8.38 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.29 - 7.46 (m, 2 H), 4.57 - 4.68 (m, 2 H), 4.36 - 4.51 (m, 4 H), 3.98 - 4.11 (m, 1 H), 3.70 - 3.86 (m, 4 H), 3.18 (s, 3 H), 2.30 - 2.56 (m, 4 H), 1.84 - 2.14 (m, 2 H), 1.47 (s, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
228	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.20 (d, *J*=9.5 Hz, 2 H), 7.58 (t, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 (t, *J*=10.0 Hz, 1 H), 4.03 - 4.25 (m, 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.50 - 3.63 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.13 (ddd, *J*=12.6, 9.8, 2.6 Hz, 2 H), 2.55 - 2.67 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 2 H), 1.99 - 2.21 (m, 5 H), 1.50 - 1.90 (m, 9 H)
229	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.20 (d, J=9.5 Hz, 2 H), 7.57 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.38 (dt, J=3.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.01 - 4.19 (m, 1 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.07 - 3.22 (m, 2 H), 2.57 - 2.66 (m, 2 H), 2.41 - 2.56 (m, 2 H), 2.03 - 2.22 (m, 4 H), 1.91 - 2.01 (m, 2 H), 1.72 - 1.90 (m, 4 H), 1.51 - 1.67 (m, 1 H), 1.18 - 1.44 (m, 6 H)
230	(400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8.15 - 8.25 (m, 2 H), 7.53 - 7.62 (m, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.37 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 4.03 - 4.15 (m, 1 H), 3.64 - 3.75 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 2 H), 3.43 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 2.54 - 2.68 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 2 H), 2.16 (t, *J*=9.2 Hz, 3 H), 2.08 (dd, *J*=13.7, 9.8 Hz, 1 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.05 - 1.15 (m, 1 H), 0.53 - 0.61 (m, 2 H), 0.27 (m, *J*=5.0, 5.0, 5.0 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
237	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (m, 1H-NH), 8.04 (dt, *J*=1.2, 7.7 Hz, 2H), 7.57 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dt, *J*=1.1, 7.7 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 0.5H), 4.66-4.61 (m, 0.5H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 5H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.90 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H)
238	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 4.30 – 4.20 (m, 2 H), 4.04 (p, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 2.91 – 2.74 (m, 1 H), 2.64 – 1.92 (m, 11H), 1.88 – 1.72 (m, 1 H)
240	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (m, 1H-NH), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 4H), 1.48 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
241	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (m, 1H-NH), 8.04 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.98 (quin, *J*= Hz, 1H), 3.71 (d, *J*= Hz, 2H), 3.40 (s, 3H) , 3.39 (s, 3H) , 3.26-3.14 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.73-1.49 (m, 4H), 1.20 (d, *J*=6.3 Hz, 3H)
242	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s a, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.58 (t, *J*=10.0 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 3.99 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.77 (td, *J*=6.3, 2.6 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.95 (t, *J*=12.3 Hz, 2 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.46 (dt, *J*=7.8, 4.2 Hz, 2 H), 1.94 - 2.18 (m, 4 H), 1.79 (dd, *J*=12.8, 3.3 Hz, 2 H), 1.58 (s, 1 H), 1.43 (s, 3 H)
243	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.37(t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 4.41 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 4.02 (p, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.22 – 3.08 (m, 10 H), 2.65 – 2.36 (m, 4 H), 2.20 – 1.94 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
244	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s, 1 H), 8.04 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.56 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 3.98 (p, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.76 – 3.63 (m, 4 H), 3.40 (s, 3 H), 3.02 – 2.90 (m, 2 H), 2.71 – 2.56 (m, 2 H), 2.49 – 2.36 (m, 2 H), 2.16 – 1.92 (m, 4 H), 1.88 – 1.72 (m, 1 H), 1.66 – 1.52 (m, 2H)
245	(400 MHz, $CDCl_3$/CD_3OD) δ ppm 10.21 (s, 1H-NH), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.3, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.4, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 2H)
246	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (m, 1H-NH), 8.27 (d, *J*=2.24 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=1.1, 8.7 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.85 (t, *J*=5.9 Hz, 4H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.67 (t, *J*=5.7 Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
247	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (m, 1H-NH), 8.06 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.99 (quin, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H)
248	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (m, 1H-NH), 8.29 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=1.6, 5.7 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.45 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)
249	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (m, 1H-NH), 8.29 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (dd, *J*=1.8, 5.6 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 6H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (d, *J*=6.1, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.46 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
250	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.30 (s, 1 H), 8.19-8.04 (2d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.60-7.49 (m, 2 H), 7.53 y 7.38 (2s, 1 H), 7.40-7.29 (m, 1 H), 4.06-3.92 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H),3.70-3.60 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.40-3.35 (m, 2 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.70-2.57 (m, 2 H), 2.49-2.38 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.14-2.02 (m, 2 H), 1.99-1.80 (m, 3 H), 1.63-1.49 (m, 2 H)
251	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.12 (m, 1H-NH), 7.37 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 3.88 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 8H), 1.61-1.26 (m, 5H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)
252	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.99 (s a, 1 H), 8.35 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 4 H), 3.80 - 3.88 (m, 4 H), 3.60 - 3.71 (m, 8 H), 3.47 (s, 3 H), 3.41 (s, 6 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
253	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.20-8.05 (2d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.82 (m, 1 H), 7.62-7.51 (m, 2 H), 7.52 y 7.39 (2s, 1 H), 7.41-7.30 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 4.07-3.92 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 2 H), 3.42 y 3.41 (2s, 3 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 2.98-2.88 (m, 2 H), 2.70-2.57 (m, 2 H), 2.49-2.35 (m, 2 H), 2.17-2.01 (m, 2 H), 2.00-1.82 (m, 3 H), 1.64-1.50 (m, 2 H)
254	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.11 -8.00 (m, 2 H), 7.62 -7.48 (m, 3 H), 7.41-7.32 (m, 1 H), 4.71 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 4.58 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.07 (td, *J*=8.4, 0.8 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.65 -2.51 (m, 2 H), 2.50-2.34 (m, 2 H), 1.95 - 2.20 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H)
255	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s, 1 H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 3.96 (quin, J=8.4 Hz, 1 H), 3.45-3.38 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.34-3.39 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.23-3.18 (m, 4 H), 3.11-3.06 (m, 4 H), 2.70-2.58 (m, 4 H), 2.48-2.38 (m, 2 H), 2.12-2.02 (m, 4 H), 1.83-1.74 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
256	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s, 1H-NH), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.98 (quin, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.86 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 2H)
257	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s a, 1 H), 8.27 - 8.36 (m, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.99-7.92 (m, 1 H), 7.67-7.55 (m, 3 H), 7.44-7.36 (m, 1 H), 6.87-6.75 (m, 1 H), 4.05-3.92 - (m, 2 H), 3.81-3.62 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.07-2.91 (m, 1 H), 2.58-2.36 (m, 2 H), 2.14-1.94 (m, 5 H), 1.81-1.69 (m, 2 H), 1.17-1.00 (m, 3 H)
258	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.96 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.22-5.03 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 5H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 5H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.81-1.63 (m, 4H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
259	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s a, 1 H), 8.61 (s a, 1 H), 8.06-7.97 (m, 3 H), 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.30 (m, 1 H), 6.87-6.80 (m, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.29 (s a, 1 H), 4.09-3.89 (m, 2 H), 3.82-3.61 (m, 2 H), 3.55-3.40 (m, 2 H), 3.37-3.28 (m, 1 H), 3.18-3.06 (m, 1 H), 3.04-2.88 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.13-1.84 (m, 8 H), 1.56-1.39 (m, 9 H)
260	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (m, 1H-NH), 8.24 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.62 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.90 (dt, *J*=1.6, 11.9 Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.95 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
261	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.58 (t, J=6.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=1.2, 6.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (tt, J=1.0, 7.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.64 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.42-3.39 (m, 5H), 3.36 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.89 (dt, J=1.9, 12.3 Hz, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.93 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.55 (dc, J=3.9, 12.6 Hz, 2H (2 NH. NH_2 : ausente)
263	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (m, 1H-NH), 7.38 (s, 1H), 4.43 (d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J*=3.4, 6.9 Hz, 4H), 3.66 (d, *J*=12.2 Hz, 2H), 3.40 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.04-1.84 (m, 9H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)
267	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 5H), 3.40-3.36 (m, 9H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.50-2.37 (m, 7H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.95 (d, *J*=13.3 Hz, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
269	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s a, 1 H), 8.33 - 8.40 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 7.79 (s a, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J*=5.5, 1.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.90 - 4.05 (m, 6 H), 3.61 - 3.75 (m, 6 H), 3.49 (s, 3 H), 3.19 - 3.31 (m, 1 H), 3.00 (s, 1 H), 1.96 - 2.17 (m, 4 H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6 H)
270	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (dd, J=8.6, 1.1 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J=8.3, 7.6 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 4 H), 2.76 - 2.86 (m, 5 H), 2.56 - 2.71 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 1.16 (d, J=6.5 Hz, 6 H)
271	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.72 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.87 (t, *J*=5.76 Hz, 2H), 3.78 (t, *J*=11.48 Hz, 2H), 3.36 (t, *J*=3.8 Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.14 (d, *J*=6.48 Hz, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
272	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98-7.94 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.72 Hz, 2H), 3.79 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 8H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.97 (t, *J*=11.32 Hz, 2H), 2.48 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.95 (d, *J*=13.12 Hz, 3H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.46 (d, *J*=6.76 Hz, 6H)
273	(400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.00 (quin, J=8.5, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.48 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.40-3.36 (m, 5H), 3.21 (t, J=6.4, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.13-2.80 (m, 5H), 1.60-1.49 (m, 2H);
274	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (m, 1H-NH), 8.03 (dd, *J*=1.2, 8.7 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.30 (d, *J*=18.3, 2H), 4.04 (dt, *J*=8.4, 16.8 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
275	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 7.99 (s a, 3 H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.46 (s a, 2 H), 7.34-7.25 (m, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.56 (s a, 1 H), 4.98 (s a, 4 H), 4.11-4.04 (m, 1 H), 4.01-3.90 (m, 1 H), 3.90-3.81 (m, 2 H), 3.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.40 (s, 3 H), 3.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.01-2.89 (m, 1 H), 2.37-2.21 (m, 2 H), 2.11-1.88 (m, 2 H) (NH ausente)
276	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.98-7.92 (m, 1 H), 7.63 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.58-7.49 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.97 (ddd, *J* = 13.6, 7.2, 3.6 Hz, 2 H), 3.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.71-3.58 (m, 5 H), 3.33 (s, 3 H), 2.96 (dt, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.81 (c, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.55-2.41 (m, 2 H), 2.12-1.93 (m, 3 H), 1.77-1.65 (m, 2 H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) (NH ausente)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
277	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.59-8.54 (m, 1H), 8.05-7.87 (m, 4H), 7.62-7.46 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 4.00-3.87 (m, 5H), 3.78-3.56 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 6H)
278	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49-7.46 (m, 2H), 7.41-7.29 (m,2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J*=3.3, 11.4 Hz, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.06 (m, 6H), 1.82 (dd, *J*=1.77, 12.8 Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.47 (d, *J*=6.9, 6H)
279	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.34-10.25 (m, 1H), 8.42 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.89 (dt, *J*=4.3, 8.6 Hz, 8H), 3.65 (d, *J*=12 Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.97 (t, *J*=11.8 Hz, 2H), 1.94 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.45 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.34-1.18 (m,2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
281	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (dt, *J*=1.2, 3.1 Hz, 2H), 7.56 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26 (s,1H), 4.38 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.11 (c, *J*=8.3, 16.8 Hz, 1H), 3.75 (t, *J*=4.6, 9.3 Hz, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.63-2.38 (m, 8H), 2.19-1.94 (m, 6H)
282	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s a, 1 H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.08 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 2.81 (d, J=13.7 Hz, 2 H), 2.38 - 2.63 (m, 4 H), 2.13 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 1.52 (s, 3 H)
283	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (dd, *J*=8.6, 1.1 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.31 (m, *J*=5.1, 5.1 Hz, 2 H), 4.10 (m, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.40 - 2.66 (m, 4 H), 1.95 - 2.27 (m, 5 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
286	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s, 1H-NH), 7.97 (d, J=7.9, 2H), 7.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.98 (quin, J=8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.13-1.77 (m, 5H), 1.58-1.47 (m, 2H)
287	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.58 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 7.45-7.38 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 3.98 (quin, J=8.3 Hz, 1 H), 3.68-3.60 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.36 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 2.95-2.86 (m, 2 H), 2.76 (s, 3H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 2.46-2.36 (m, 2 H), 2.44 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2 H), 2.00-1.82 (m, 3 H), 1.60-1.48 (m, 2 H)
288	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s, 1 H), 8.04 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.98 (quin, J=8.5 Hz, 1 H), 3.89 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.70-3.65 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 3.0-2.89 (m, 4 H), 2.69-2.57 (m, 2 H), 2.48-2.38 (m, 2 H), 2.14-2.01 (m, 2 H), 2.00-1.82 (m, 3 H), 1.64-1.51 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
289	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.04 (d, J= Hz, 2 H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.97 (quin, J=8.4 Hz, 1 H), 3.85 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.71-3.65 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.3 Hz, 2 H), 2.99-2.91 (m, 4 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 2.47-2.37 (m, 2 H), 2.15-2.00 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.63-1.50 (m, 2 H)
290	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01-7.98 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.99-3.71 (m, 1H), 3.67 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J=15.4 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.09 (quint, J=6.9, 14.5, 2H), 1.93 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 6H),
291	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s a, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.13 (s a, 2 H), 3.63 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.25 - 3.54 (m, 8 H), 3.11 (d, *J*=2.9 Hz, 6 H), 2.82 - 2.98 (m, 2 H), 2.35 (quin, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.78 - 1.97 (m, 7 H), 1.37 - 1.63 (m, 8 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
294	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (m, 1H-NH), 8.04 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (tt, *J*=1.12, 7.2 Hz, 1H), 3.98 (c, *J*=8.3, 16.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J*=12.7 Hz, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.9 (t, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.91 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)
296	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (m, 1H-NH), 8.03 (dd, J=1.2, 8.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (tt, J=1.0, 7.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.03 (c, J=8.4, 17 Hz, 1H), 3.94 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), (td, J=2.5, 13.4 Hz, 1H), 2.69-2.51 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.49-1.35 (m, 2H)
297	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (m, 1H-NH), 8.03 (dd, J=1.6, 11.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J=10.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.04 (c, J=11.3, 22.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.87 (t, J=15.7 Hz, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 3H), 1.90 (d, J=17.4 Hz, 2H), 1.50-1.23 (m, 3H),

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
298	(400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ ppm 7.99 (d, J=8.25, 2H), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.4, 1H), 3.98 (quin, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.6-2.49 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.12-1.79 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 2H)
300	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89 (m, 1H-NH), 8.65 (s a, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.81 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.45 (s a, 3H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 4H);
301	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01-7.92 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.68-3.61 (m, 4 H), 3.56-3.45 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 1.48-1.40 (m, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
302	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (dd, *J*=8.3, 4.6 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 3.42 - 3.71 (m, 10 H), 3.39 (s, 3 H), 3.35 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.82 - 2.97 (m, 4 H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H), 2.02 (quin, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.92 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 1.81 - 1.87 (m, 1 H), 1.50 - 1.59 (m, 2 H), 1.46 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)
303	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 4.39 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 4.03 - 4.14 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.53 - 2.65 (m, 4 H), 2.40 - 2.51 (m, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.08 - 2.22 (m, 3 H), 1.96 - 2.07 (m, 1 H)
304	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.98 (m, 1H-NH), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.76 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.93 (t, J=11.8 Hz, 2H), 1.97 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.47 (s,3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.7,6H)
314	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (dd, J=8.6, 1.1 Hz, 2 H), 7.57 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 4.37 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.38 - 2.64 (m, 10 H), 1.93 - 2.24 (m, 4 H), 1.58 - 1.71 (m, 4 H), 1.50 (d, J=4.9 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
315	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 – 8.22 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.87 (m, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.38 (td, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.51 – 2.31 (m, 5H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.44 (qd, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 2H)
316	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 - 8.05 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 3.99 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.37 - 3.44 (m, 8 H), 2.98 (td, *J*=12.3, 2.1 Hz, 2 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.39 - 2.51 (m, 2 H), 2.38 - 2.50 (m, 2 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 1.97 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 1.62 (dd, *J*=12.3, 3.5 Hz, 2 H)
317	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (s a, 1 H), 8.06 (d, *J*=2.7 Hz, 2 H), 7.58 (t, *J*=3.2 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.38 (t, *J*=1.2 Hz, 1 H), 3.93 - 4.08 (m, 1 H), 3.78 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 3 H), 2.94 (t, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.58 - 2.71 (m, 2 H), 2.40 - 2.51 (m, 2 H), 1.96 - 2.16 (m, 4 H), 1.59 - 1.76 (m, 3 H), 1.30 (s, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
318	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 - 8.08 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 2 H), 4.17 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 4.03 - 4.12 (m, 2 H), 3.52 (td, *J*=11.8, 2.1 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 1.83 (dd, *J*=13.0, 2.0 Hz, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 4 H)
319	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 7 H), 2.72 - 2.88 (m, 5 H), 1.48 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H), 1.14 (d, *J*=6.5 Hz, 6 H)
320	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.23 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 3.70 (d, *J*=12.3 Hz, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 3.25 - 3.36 (m, 2 H), 2.90 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.54 - 2.65 (m, 3 H), 2.31 (d, *J*=13.5 Hz, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 4 H), 1.67 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 1.23 - 1.53 (m, 11 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
323	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 - 8.12 (m, 2 H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 4.04 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.48 - 2.63 (m, 2 H), 2.44 - 2.48 (m, 3 H), 2.28 - 2.44 (m, 5 H), 1.93 - 2.18 (m, 3 H), 1.81 (d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 1 H)
324	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s a, 1 H), 8.05 (d, *J*=11.1 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 4.03 - 4.15 (m, 1 H), 3.76 (d, *J*=4.9 Hz, 3 H), 3.38 - 3.47 (m, 6 H), 2.60 (s, 2 H), 2.37 - 2.51 (m, 2 H), 2.08 - 2.23 (m, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 1 H), 1.56 - 1.68 (m, 1 H)
325	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.72 - 10.33 (m, 1 H), 7.98 - 8.12 (m, 2 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 4.72 (quin, *J*=6.8 Hz, 5 H), 4.18 - 4.35 (m, 4 H), 4.11 (s, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.22 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.95 - 3.09 (m, 1 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.40 - 2.52 (m, 2 H), 2.14 (s, 1 H), 2.02 (s, 1 H), 1.05 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
326	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 (s a, 1 H), 8.06 (dd, J=8.7, 1.1 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 3.96 (m, J=8.6, 8.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.44 (m, J=8.7, 3.8 Hz, 2 H), 1.98 - 2.15 (m, 6 H)
328	(501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37-8.33 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.99 (tt, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.80-2.62 (m, 5H), 2.56-2.39 (m, 3H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 2H)
331	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38-8.33 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.98 (tt, J = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 6H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.63-1.38 (m, 5H)
332	(501 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.11-8.07 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.30-3.93 (m, 2H), 3.73-3.35 (m, 11H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.73-2.21 (m, 13H), 2.17-1.93 (m, 9H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
333	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 – 8.23 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.88 (m, 3H), 3.39 (td, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 7H), 2.19 – 1.85 (m, 4H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.46 (qd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 2H), 1.23 (qd, *J* = 5.1, 2.3 Hz, 2H), 1.15 (qdd, *J* = 6.3, 4.7, 1.4 Hz, 2H)
334	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 – 8.23 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.07 – 3.88 (m, 3H), 3.39 (td, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 5H), 2.52 – 2.32 (m, 7H), 2.07 (ddd, *J* = 17.5, 8.8, 2.0 Hz, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.45 (qd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 2H)
335	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 – 8.21 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.04 – 3.87 (m, 3H), 3.54 (c, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.38 (td, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.31 (m, 4H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.44 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
336	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.00 (s a, 1 H), 8.32 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J*=5.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.20 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 4.05 - 4.13 (m, 2 H), 3.85 - 3.93 (m, 4 H), 3.59 - 3.65 (m, 4 H), 3.47 - 3.59 (m, 3 H), 3.43 - 3.46 (m, 3 H), 2.18 - 2.32 (m, 1 H), 1.82 (dd, *J*=12.7, 2.0 Hz, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
337	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09 -9.88 (m, 1 H), 8.04 -7.91 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.34- 7.18 (m, 2 H), 4.22 (c, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.87 -3.67 (m, 4 H), 3.53-3.36 (m, 4 H), 3.35 -3.25 (m, 4 H), 1.49 (d, *J*=6.9 Hz, 6 H), 1.40 -1.23 (m, 3 H)
338	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37- 8.26 (m, 2 H), 7.48 - 7.32 (m, 3 H), 3.55 -3.38 (m, 8 H), 3.35 (m., 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.04 (t, *J*=5.2 Hz, 4 H), 1.43 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)
339	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02-7.88 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.34 -7.19 (m, 2 H), 3.81 -3.00 (m, 11 H), 1.49 (dd, *J*=6.7, 4.9 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
340	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 -8.26 (m, 2 H), 7.46 - 7.31 (m, 3 H), 3.56 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.51 -3.39 (m, 1 H), 3.37 -3.21 (m, 10 H), 2.90 (m., 6 H), 1.42 (d, *J*=6.9 Hz, 6 H)
341	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 -7.90 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 -7.22 (m, 2 H), 4.74 (s., 2 H), 3.84-3.69 (m, 2 H), 3.49- 3.38 (m, 4 H), 3.32 -3.20 (m, 2 H), 2.46 -2.31 (m, 2 H), 2.00 (d, *J*=13.7 Hz, 2 H), 1.54 -1.47 (m, 6 H)
347	(501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 7.53 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.02 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 3.91 (m, 2H), 3.64 3.58 (m, 4H), 3.44 3.37 (m, 4H), 2.76 2.59 (m, 6H), 2.5 2.35 (m, 4H), 2.23 2.02 (m, 2H), 1.99 1.90 (m, 3H), 1.80 1.73 (m, 2H), 1.53 1.42 (m, 2H)
348	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 3.46 (dt, *J*=13.5, 6.8 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.94 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.65 (s a, 4 H), 2.54 (ddd, *J*=11.3, 7.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.82 (qd, *J*=12.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.69 (quin, *J*=5.5 Hz, 4 H), 1.40 - 1.55 (m, 8 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
349	(400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.11-8.05 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s a, 1H), 4.03 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.69-2.41 (m, 4H), 2.15-1.79 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 1H)
350	(501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38-8.34 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.67 (s a, 1H), 4.02 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.53-3.41 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.66-2.38 (m, 11H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.58 (m, 7H), 1.22-1.12 (m, 1H)
351	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.32 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.33 (m, 5H), 2.68 (dc, *J* = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 2.54 (dc, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.18 (s, 4H), 1.78 – 1.68 (m, 4H), 1.63 – 1.52 (m, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
352	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 3.89 – 3.85 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.54 – 3.39 (m, 3H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.26 (s, 5H), 2.19 – 1.98 (m, 9H), 1.9(m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.56 (qd, *J* = 11.7, 4.6 Hz, 2H)
353	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 7H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 4H), 2.33 (dt, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 4H), 1.63 (ddd, *J* = 42.1, 12.6, 4.3 Hz, 4H), 1.49 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.34 (c, *J* = 6.1 Hz, 2H)
354	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.40 – 8.26 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 4H), 3.55 – 3.40 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.68 (dc, *J* = 11.1, 8.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
355	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.46 – 8.30 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 3.66 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 3.46 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.52 (dddt, *J* = 12.5, 6.6, 4.4, 1.8 Hz, 2H), 2.28 – 2.02 (m, 3H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
356	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 3.45 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 2.68 (dc, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 4H), 1.85 – 1.69 (m, 4H), 1.56 (qd, *J* = 11.8, 4.4 Hz, 2H), 1.20 – 1.03 (m, 3H)
357	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.48 – 8.32 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 3.56 – 3.36 (m, 4H), 2.67 (c, *J* = 9.9, 8.7 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.57 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
358	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 4H), 3.67 – 3.62 (m, 4H), 3.46 (td, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 2.69 (dc, *J* = 11.4, 8.7 Hz, 2H), 2.58 – 2.48 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H)
359	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.34 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 5H), 3.67 – 3.59 (m, 5H), 3.46 (td, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 3H), 3.31 – 3.15 (m, 2H), 2.67 (dt, *J* = 11.1, 8.8 Hz, 2H), 2.54 (dc, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 2.42 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 4H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.79 (dd, *J* = 21.1, 14.0 Hz, 4H), 1.67 – 1.51 (m, 4H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
360	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.44 – 8.35 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.19 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.54 (s, 4H), 3.50 – 3.30 (m, 5H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.20 – 1.99 (m, 8H), 1.84 (dd, *J* = 14.0, 3.7 Hz, 2H), 1.76 (dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H)
361	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 – 8.33 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.74 – 3.67 (m, 4H), 3.46 (td, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 2.68 (dc, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 2.16 (s, 4H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.56 (ddd, *J* = 13.3, 11.5, 4.7 Hz, 2H)
362	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.46 (td, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 2H), 2.67 (dt, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.65 (s, 10H), 1.62 – 1.51 (m, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
364	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 7.99 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.60-7.52 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.41-7.31 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.97 (quin, J=8.5 Hz, 1 H), 3.75-3.65 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.38 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 3.03-2.92 (m, 2 H), 2.69-2.57 (m, 2 H), 2.48-2.38 (m, 2 H), 2.16-2.01 (m, 2 H), 2.00-1.84 (m, 3 H), 1.64-1.52 (m, 2 H)
365	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98 (tt, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.2-3.1 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 2H)
366	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (dd, *J*=8.4, 1.1 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 4.13 - 4.19 (m, 2 H), 3.99 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.67 - 3.80 (m, 5 H), 3.37 - 3.42 (m, 5 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 1.96 (d, *J*=13.4 Hz, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 2 H), 1.55 - 1.63 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
367	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 4 H), 3.35 - 3.44 (m, 5 H), 2.96 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H), 2.56 - 2.70 (m, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.03 - 2.21 (m, 4 H), 1.96 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 5 H)
368	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 - 8.21 (m, 2 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.33 (s a, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.44 (d, *J*=6.2 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.61 - 3.75 (m, 2 H), 3.31 - 3.46 (m, 5 H), 3.09 - 3.27 (m, 2 H), 2.85 - 3.04 (m, 5 H), 2.57 - 2.69 (m, 2 H), 2.36 - 2.50 (m, 2 H), 1.89 - 2.14 (m, 5 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H), 1.22 - 1.34 (m, 4 H)
369	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=7.9, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (t, J=7.5, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 4.31 (dd, J=10.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J=10.3, 7.9 Hz, 1 H), 4.05-3.93 (m, 2 H), 3.89-3.83 (m, 1 H), 3.72-3.65 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 3.00-2.91 (m, 2 H), 2.68-2.50 (m, 3 H), 2.48-2.28 (m, 3 H), 2.14-2.01 (m, 2 H), 2.00-1.83 (m, 3 H), 1.63-1.50 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
370	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88 (s, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 3.69 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 3.32 - 3.51 (m, 9 H), 2.91 - 3.08 (m, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 1.95 (d, *J*=12.8 Hz, 3 H), 1.43 - 1.62 (m, 8 H)
371	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (dd, *J*=8.6, 0.9 Hz, 2 H), 7.51 - 7.67 (m, 3 H), 7.42 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.78 - 4.01 (m, 5 H), 3.43 (s, 3 H), 3.30 - 3.38 (m, 4 H), 3.12 (s, 1 H), 2.59 - 2.77 (m, 2 H), 2.34 - 2.51 (m, 2 H), 2.04 - 2.23 (m, 2 H)
372	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 - 8.09 (m, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 6.00 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H), 4.68 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 4.13 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.99 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 3.36 - 3.43 (m, 5 H), 2.95 (t, *J*=11.4 Hz, 2 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.38 - 2.51 (m, 2 H), 2.09 (s, 2 H), 1.94 (s a, 3 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
373	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.06 (s, 1 H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=7.9, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.38-7.24 (m, 6 H), 5.04 (s, 2 H), 5.48-5.42 (m, 1 H), 3.97 (quin, J=8.4 Hz, 1 H), 3.81-3.71 (m, 4 H), 3.70-3.63 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 2.98-2.89 (m, 2 H), 2.68-2.57 (m, 2 H), 2.47-2.37 (m, 2 H), 2.16-2.00 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.63-1.50 (m, 2 H)
374	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.72 (td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)
375	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.95 (s, 1 H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.55 (t, J=7.9, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.98 (quin, J=8.3 Hz, 1 H), 3.72-3.65 (m, 2 H), 3.46 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 2.99-2.90 (m, 2 H), 2.68-2.57 (m, 2 H), 2.47-2.35 (m, 2 H), 2.15-2.00 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.63-1.50 (m, 3 H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
376	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.18 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=7.9, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.98 (quin, J=8.6 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.72-3.65 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 2.99-2.91 (m, 2 H), 2.68-2.57 (m, 2 H), 2.47-2.37 (m, 2 H), 2.13-2.01 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.63-1.51 (m, 2 H)
377	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.03 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.56 (t, J=7.7, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.39-7.28 (m, 6 H), 5.19-5.05 (m, 2 H), 4.54-4.44 (m, 1 H), 4.03-3.93 (m, 2 H), 3.84 (dd, J=12.3, 8.1 Hz, 1 H), 3.78-3.48 (m, 4 H), 3.40 (s, 3 H), 3.37 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 3.00-2.90 (m, 2 H), 2.69-2.49 (m, 2 H), 2.47-2.29 (m, 2 H), 2.15-2.00 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.63-1.50 (m, 4 H)
378	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 7.94 - 8.02 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 4.37 (s a, 2 H), 3.37 - 3.58 (m, 5 H), 2.90 (d, *J*=11.3 Hz, 2 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 1.49 - 1.56 (m, 15 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
379	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.95 (s a, 1H-NH), 8.24 (s, 1H), 7.93 - 8.07 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 2 H), 3.92 - 4.06 (m, 2 H), 3.66 - 3.90 (m, 4 H), 3.45 - 3.62 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.87 - 3.13 (m, 10 H), 2.27 - 2.70 (m, 7 H), 2.00 - 2.22 (m, 4 H), 1.88 (m, 2 H)
380	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 4H), 3.69 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, *J* = 5.8, 3.6 Hz, 4H), 3.00 – 2.89 (m, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 6H), 2.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.19 – 1.99 (m, 4H), 1.92 – 1.73 (m, 5H), 1.55 (qd, *J* = 12.2, 3.7 Hz, 2H)
381	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 ppm (dd, *J*=8.84, 4.55 Hz, 2H), 7.44 ppm (s, 1H), 7.25 ppm (t, *J*=8.46 Hz, 2H), 4.03-3.94 ppm (m, 1H), 3.73-3.69 ppm (m, 2H), 3.37 ppm (s, 3H), 3.3-3.24 ppm (m, 1H), 3.04 ppm (s, 6H), 2.97-2.87 ppm (m, 4H), 2.65-2.56 ppm (m, 2H), 2.52-2.36 ppm (m, 5H), 2.13-2.02 ppm (m, 4H), 1.9 ppm (s, 2H), 2.01-1.9 ppm (m, 2H), 1.73-1.61 ppm (m, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
382	(Sal de HCl) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.2 (s a, 1H), 11.70 (s a, 1H), 11.4 (s a, 1H), 8.37-8.32 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.10-3.48 (m, 13H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.55-1.91 (m, 10H), 1.35-1.27 (m, 6H)
383	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 4.01 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 8H), 3.73 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 2.97 (td, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 6H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 4H), 1.82 (qd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 2H)
384	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 6.57 (s a, 1 H), 5.75 (s a, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.99 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.31 - 3.46 (m, 5 H), 2.90 - 3.02 (m, 2 H), 2.55 - 2.72 (m, 2 H), 2.34 - 2.50 (m, 2 H), 2.03 - 2.18 (m, 2 H), 1.83 - 2.02 (m, 3 H), 1.47 - 1.68 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
385	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.01 (s a, 1 H), 8.33 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J*=5.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.70 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.40 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.00 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.56 - 2.73 (m, 2 H), 2.39 - 2.52 (m, 2 H), 2.06 - 2.24 (m, 2 H), 1.83 - 2.03 (m, 2 H), 1.49 - 1.80 (m, 3 H)
386	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (dd, *J*=8.7, 1.0 Hz, 2 H), 7.52 - 7.68 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 6.32 (s a, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 3.81 - 3.91 (m, 2 H), 3.67 - 3.80 (m, 4 H), 3.44 (s, 3 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 2.91 - 3.07 (m, 2 H), 2.58 - 2.75 (m, 2 H), 2.33 - 2.54 (m, 2 H), 2.05 - 2.20 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.97 (s a, 1 H), 1.51 - 1.82 (m, 5 H)
387	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.20 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 3.95 - 4.25 (m, 4 H), 3.80 - 3.90 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 4 H), 3.42 (s, 3 H), 3.38 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 2.64 (quin, *J*=9.4 Hz, 2 H), 2.36 - 2.49 (m, 4 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 1.95 (d, *J*=13.2 Hz, 2 H), 1.82 - 1.91 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
388	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.32 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 26.9, 12.9 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.27 (m, 7H), 3.26 – 3.13 (m, 5H), 2.80 – 2.70 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.08 – 1.86 (m, 14H), 1.72 (m, 2H)
389	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 – 8.30 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 5.7 (m, 1H), 4.28-3.99 (m, 9H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 5H), 2.90 – 2.62 (m, 11H), 2.12 (s, 3H), 1.9 (m, 10H), 1.61 – 1.42 (m, 2H)
390	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 2H), 4.00 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.61 – 3.46 (m, 3H), 3.30 – 3.12 (m, 13H), 2.80 – 2.56 (m, 5H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.96 (td, *J* = 12.3, 10.7, 6.1 Hz, 3H), 1.85 – 1.63 (m, 10H), 1.62 – 1.47 (m, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
391	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.44 – 8.30 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 2H), 3.52 – 3.41 (m, 4H), 3.23 (d, *J* = 25.0 Hz, 6H), 3.10 (s, 3H), 2.79 – 2.56 (m, 5H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 1.61 – 1.45 (m, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
392	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.31 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (d, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 4H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.48 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
393	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.41 – 8.33 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.10 – 3.88 (m, 5H), 3.43 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (ddd, *J* = 14.0, 11.7, 2.8 Hz, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 4H), 2.36 (ddd, *J* = 11.6, 8.4, 5.5 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 5H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
394	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.35 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 7.4, 5.4, 3.6 Hz, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 10.6 Hz, 4H), 1.87 – 1.66 (m, 5H), 1.59 – 1.46 (m, 2H)
395	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.32 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 26.9, 12.9 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 9H), 3.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.63 (pd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 3H), 2.37 (ttd, *J* = 8.6, 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.85 – 1.73 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.46 (m, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
396	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.00 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 9H), 3.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H)
397	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 – 8.30 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 5H), 3.47 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23 – 3.13 (m, 5H), 2.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.39 (dc, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 5H), 2.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 21.4, 11.5, 3.5 Hz, 5H), 1.69 – 1.49 (m, 4H)
398	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 – 8.30 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 11.7 Hz, 5H), 3.35 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.90 – 2.62 (m, 4H), 2.30 (s, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.12 (s, 4H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.61 – 1.42 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
399	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (c, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.75 (c, *J* = 5.4, 5.0 Hz, 6H), 3.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.27 (s, 4H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 3H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.37 (ddt, *J* = 8.4, 6.0, 2.5 Hz, 3H), 1.97 (td, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 3H), 1.88 – 1.71 (m, 8H), 1.57 – 1.42 (m, 3H)
400	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.45 – 8.37 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 4.06 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 4H), 3.55 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.70 (td, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (td, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H)
401	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.37 – 8.29 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 3.99 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.49 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 3H), 1.69 – 1.45 (m, 3H), 1.06 – 0.91 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
402	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.44 – 8.30 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 2H), 3.52 – 3.41 (S, 3H), 3.23 (d, *J* = 25.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 1.61 – 1.45 (m, 2H)
403	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.33 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (m, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 2.37 (td, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.94 – 1.72 (m, 4H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)
404	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.56 (s a, 1H-NH), 10.15 (s, 1H-NH), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 5.06 (septuplete, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.23 (d, 2H); 3.99 (dd, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 6H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.31 (d, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
405	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.51 (s a, 1H-NH), 10.09 (s, 1H-NH), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 5.07 (septuplete, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.24 (d, 2H); 3.98 (dd, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 2H), 3.38 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 6H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.32 (d, 6H)
406	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.44 (s a, 1H-NH), 10.00 (s, 1H-NH), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 5.01 (septuplete, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.17 (d, 2H); 3.88 (dd, 1H), 3.63 (s+m, 6+1H), 3.42 (s, 1H), 3.29 (d, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.74-2.87 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)
407	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.30 (s a, 1H-NH), 9.86 (s a, 1H-NH), 7.90-7.94 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.67-3.88 (m, 7H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.23-3.24 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 4H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.36-2.40 (m, 4H), 2.22-2.24 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
410	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.95 (s a, 1H-NH), 9.96 (s a, 1H-NH), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.89-3.05 (m, 6H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 3H), 1.98-2.14 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H)
411	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37-8.31 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.1, 8.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.71-3.63 (m, 6H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
412	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36-8.30 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.1, 8.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 6H), 3.47 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
413	(501 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99-7.94 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.59 (c, J = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 7.4 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
414	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00-7.94 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H)
415	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.35 ppm (s, 1H), 9.93 ppm (s, 1H), 8.01 ppm (dd, J=7.58, 4.55 Hz, 2H), 7.44 ppm (s, 1H), 7.24 ppm (d, J=4.55 Hz, 2H), 4.37 ppm (t, J=12.13 Hz, 2H), 4.01 ppm (d, J=12.13 Hz, 2H), 3.94 ppm (t, J=8.34 Hz, 1H), 3.89-3.86 ppm (m, 2H), 3.79-3.76 ppm (m, 2H), 3.71-3.66 ppm (m, 3H), 3.49 ppm (d, J=11.12 Hz, 2H), 3.26 ppm (s, 3H), 3.11-3.05 ppm (m, 2H), 2.99-2.86 ppm (m, 4H), 2.66-2.56 ppm (m, 2H), 2.46-2.38 ppm (m, 2H), 2.15-2.03 ppm (m, 4H), 1.93 ppm (d, J=11.12 Hz, 2H), 1.75-1.6 ppm (m, 3H)
416	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (dd, *J*=9.0, 4.6 Hz, 2 H), 7.27 - 7.45 (m, 1 H), 7.04 - 7.25 (m, 2 H), 3.95 (s a, 1 H), 3.66 - 3.90 (m, 3 H), 3.55 (s a, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.95 (s a, 2 H), 2.81 (s a, 1 H), 2.43 - 2.65 (m, 4 H), 2.39 (s a, 4 H), 2.20 (s, 1 H), 1.89 - 2.15 (m, 5 H), 1.74 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 1.55 (d, *J*=19.4 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
419	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 13.55 ppm (s, 1H), 10.08 ppm (s, 1H), 7.33 ppm (s, 1H), 4.83-4.76 ppm (m, 1H), 4.47 ppm (t, J=11.87 Hz, 2H), 4.05 ppm (d, J=11.12 Hz, 2H), 3.92-3.9 ppm (m, 2H), 3.86-3.77 ppm (m, 6H), 3.67-3.63 ppm (m, 1H), 3.47 ppm (d, J=12.13 Hz, 2H), 3.32 ppm (s, 3H), 3.27-3.2 ppm (m, 1H), 3.09-3.02 ppm (m, 2H), 2.94 ppm (t, J=11.37 Hz, 2H), 2.58-2.35 ppm (m, 6H), 2.29-2.2 ppm (m, 2H), 2.14-2.03 ppm (m, 4H), 1.96 ppm (d, J=10.61 Hz, 4H), 1.81 ppm (d, J=13.64 Hz, 1H), 1.62-1.53 ppm (m, 2H), 1.43-1.33 ppm (m, 1H)
420	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 13.5 ppm (s, 1H), 10.06 ppm (s, 1H), 7.33 ppm (s, 1H), 4.83-4.76 ppm (m, 1H), 4.54-4.43 ppm (m, 2H), 4.11-4.01 ppm (m, 2H), 3.87-3.73 ppm (m, 4H), 3.71-3.63 ppm (m, 1H), 3.53-3.44 ppm (m, 2H), 3.11-3.03 ppm (m, 8H), 2.99-2.9 ppm (m, 2H), 2.59-2.34 ppm (m, 7H), 2.29-2.2 ppm (m, 2H), 2.14-2.02 ppm (m, 4H), 1.96 ppm (d, J=11.12 Hz, 5H), 1.81 ppm (d, J=12.63 Hz, 1H), 1.67-1.51 ppm (m, 2H), 1.42-1.34 ppm (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
421	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s a, 1 H), 7.96 – 8.00 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.26 – 7.31 (m, 2 H), 4.45 – 4.51 (t, 2 H), 4.06 – 4.10 (m., 2 H), 3.92 – 3.97 (m, 1 H), 3.83 – 3.87 (m., 2 H), 3.50 – 3.56 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.22 – 3.31 (m, 1 H), 3.00 – 3.11 (m, 4 H), 2.56 – 2.67 (m, 2 H), 2.45 – 2.52 (m, 4 H), 2.28 – 2.37 (m, 2 H), 2.06 – 2.21 (m, 2 H)
422	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.28 (s a, 1H-NH), 10.16 (s a, 1H-NH), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.10 (septuplete, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.75-4.21 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.86 (s a, 5H), 1.94-2.18 (m, 9H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.31 (d, 6H)
423	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.29 (s a, 1H-NH), 10.07 (s a, 1H-NH), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 5.07 (septuplete, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.86 (s a, 5H), 1.93-2.15 (m, 9H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
424	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 13.26 ppm (s, 1H), 10.12 ppm (s, 1H), 7.31 ppm (s, 1H), 4.81-4.75 ppm (m, 1H), 4.35 ppm (t, J=12.13 Hz, 2H), 4.0 ppm (d, J=10.61 Hz, 2H), 3.89-3.76 ppm (m, 2H), 3.62 ppm (d, J=10.61 Hz, 3H), 3.48 ppm (d, J=11.12 Hz, 2H), 3.07 ppm (s, 8H), 2.92-2.81 ppm (m, 5H), 2.57-2.49 ppm (m, 2H), 2.37-2.31 ppm (m, 2H), 2.13-1.78 ppm (m, 16H), 1.71-1.49 ppm (m, 9H), 1.42-1.32 ppm (m, 1H)
426	(400 MHz, DMSO-d_6, 90 °C) δ ppm 8.33-8.28 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.01 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.56-2.41 (m, 5H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H)
427	(400 MHz, DMSO-d_6, 90 °C) δ ppm 8.36-8.32 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.00 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 2.56-2.40 (m, 5H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
428	(400 MHz, DMSO-*d6*, 90 °C) δ ppm 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 4.00 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 3H), 2.88-2.83 (m, 4H), 2.56-2.40 (m, 5H), 2.12-1.96 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H)
431	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 - 8.06 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 2 H), 4.37 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.87 - 4.07 (m, 3 H), 3.69 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.05 - 3.13 (m, 2 H), 2.83 - 3.05 (m, 4 H), 2.55 - 2.70 (m, 2 H), 2.43 (c, *J*=8.3 Hz, 2 H), 2.02 - 2.18 (m, 4 H), 1.95 (d, *J*=11.3 Hz, 2 H)
432	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.30 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.48 (dd, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.75 (c, *J* = 11.7, 11.1 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
433	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.41 – 8.33 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.12 – 3.87 (m, 5H), 3.77 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.56 (m, 10H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.21 (dd, *J* = 12.8, 3.8 Hz, 2H), 2.00 (ddd, *J* = 20.2, 15.9, 9.7 Hz, 4H), 1.84 – 1.70 (m, 4H), 1.05 (t, 3H)
434	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 47.2, 4.0 Hz, 1H), 4.03 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (c, *J* = 5.3, 4.9 Hz, 8H), 3.54 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.66 (td, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.49 – 2.30 (m, 3H), 1.99 (dtd, *J* = 13.1, 10.3, 9.8, 6.8 Hz, 4H), 1.82 (tdt, *J* = 23.7, 11.4, 6.6 Hz, 6H)
435	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.01 (c, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 2.66 (dc, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.42 (ddd, *J* = 8.2, 5.8, 3.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 6H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 0.95 – 0.87 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
436	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.37 – 8.29 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.52 (ddd, *J* = 12.8, 8.8, 4.0 Hz, 3H), 2.78 (td, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 6H), 2.48 – 2.34 (m, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.79 (qd, *J* = 11.7, 3.6 Hz, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.05 – 0.93 (m, 2H)
437	(501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.19 1.27 (m, 3H), 1.64 1.79 (m, 2H), 1.89 2.02 (m, 1H), 2.02 2.15 (m, 3H), 2.34 2.46 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.87 3.00 (m, 2H), 3.08 (c, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 (c, J = 7.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.89 4.04 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 7.38 (m, 1H), 7.51 7.60 (m, 2H), 8.28 8.38 (m, 2H)
438	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.36 – 8.29 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.51 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.81 – 2.67 (m, 3H), 2.64 (dt, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 5H), 2.42 (tdd, *J* = 11.6, 7.3, 3.8 Hz, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 4H), 1.81 (tt, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
439	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.32 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 3.41 – 3.07 (m, 8H), 2.80 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.77 – 2.55 (m, 7H), 2.54 – 2.34 (m, 3H), 1.99 (dd, *J* = 18.7, 10.7 Hz, 5H), 1.93 – 1.57 (m, 8H)
440	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.0 (s a, 1H), 9.91 (s a, 0.5H), 9.50 (s a, 0.5H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 9H), 2.66-2.39 (m, 5H), 2.22-2.02 (m, 3H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.53-1.48 (m,3H)
441	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.45 (s a, 1H-NH), 12.99 (s a, 1H-NH), 10.19 (s a, 1H-NH), 7.74-7.83 (d, 5H), 4.99-5.02 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.48 (s a, 2H), 4.01-4.20 (m, 5H), 3.62-3.81 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 6H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.32-1.35 (m, 1H), 1.27 (d, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
442	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.60 (s a, 1H-NH), 13.23 (s a, 1H-NH), 10.06 (s a, 1H-NH), 7.73-7.84 (d, 5H), 5.04 (septuplete, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.45 (s a, 2H), 4.07 (d a, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 2.97 (s a, 3H), 1.91-2.03 (m, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)
443	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.34 (s a, 1H-NH), 10.05 (s, 1H-NH), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 4H), 5.03 (septuplete, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 1.76-2.01 (m, 10H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.33-1.35 (m, 2H), 1.28 (d, 6H)
444	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.92 (s a, 1H-NH), 10.06 (s, 1H-NH), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 5.04 (septuplete, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.26-2.30 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 10H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
445	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.9 (s a, 1H), 9.99 (s a, 0.5H), 9.79 (s a, 0.5H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 6H), 3.23-2.96 (m, 4H), 2.66-2.37 (m, 5H), 2.21-1.71 (m, 10H), 1.53-1.48 (m,3H)
446	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.91 (s a, 1H), 9.84 (s a, 0.5H), 9.55 (s a, 0.5H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.21-2.95 (m, 4H), 2.64-2.40 (m, 5H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.98-1.78 (m, 3H), 1.52-1.48 (m,3H), 1.47-1.43 (m,3H)
447	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.00 (s a, 1H-NH), 9.94 (s a, 1H-NH), 7.96-8.02 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.91 (t, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 6H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 3H), 1.93-2.14 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
448	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 - 7.98 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 4.29 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 3.93 - 4.10 (m, 4 H), 3.86 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 2 H), 3.46 (s a, 2 H), 3.26 (s a, 1 H), 2.97 (t, *J*=11.9 Hz, 4 H), 2.45 - 2.59 (m, 2 H), 2.30 - 2.42 (m, 4 H), 2.01 - 2.24 (m, 5 H)
AC07	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 3.91 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.22 - 3.40 (m, 5 H), 2.78 - 2.98 (m, 2 H), 2.46 - 2.66 (m, 2 H), 2.24 - 2.44 (m, 2 H), 1.94 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 - 1.93 (m, 3 H), 1.35 - 1.67 (m, 3 H)
450	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (s, 1 H), 7.95 – 7.99 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.24 – 7.28 (m, 2 H), 3.88 – 3.95 (m, 1 H), 3.81 – 3.85 (m, 2 H), 3.57 – 3.60 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.25 – 3.31 (m, 1 H), 3.00 – 3.06 (m, 2 H), 2.78 – 2.86 (m, 2 H), 2.44 – 2.65 (m, 8 H), 2.07 – 2.21 (m, 4 H), 1.93 – 2.02 (m, 3 H), 1.39 – 1.49 (m, 1 H

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
451	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 - 8.07 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.15 - 7.35 (m, 2 H), 4.42 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 (dd, *J*=10.3, 5.0 Hz, 1 H), 4.12 (dd, *J*=10.3, 8.0 Hz, 1 H), 4.03 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 3.78 - 3.94 (m, 4 H), 3.51 - 3.72 (m, 2 H), 3.31 (s a, 1 H), 2.96 - 3.17 (m, 3 H), 2.75 - 2.93 (m, 2 H), 2.42 - 2.68 (m, 9 H), 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 2.06 - 2.23 (m, 4 H), 1.96 (d, *J*=14.1 Hz, 3 H)
453	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.40 – 8.32 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.57 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.66 (td, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.77 (t, *J* = 12.2 Hz, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.25 (s, 2H)
454	(400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.12-8.08 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.00 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 6H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.72-2.53 (m, 7H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 4H), 2.17-1.97 (m, 6H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
455	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.42 – 8.30 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.03 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 15.6, 4.8 Hz, 8H), 3.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.66 (dc, *J* = 11.4, 8.9 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 5H), 2.42 (td, *J* = 7.6, 6.6, 3.8 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 4H), 1.77 (c, *J* = 11.3 Hz, 2H)
456	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.44 – 8.24 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 4H), 4.02 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.78 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.66 (dc, *J* = 11.4, 8.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.42 (dt, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 3H), 2.30 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.73 (c, *J* = 11.6, 11.2 Hz, 2H)
457	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.25 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 3H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.79 (m, 8H), 2.74 – 2.59 (m, 3H), 2.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.69 (m, 6H), 1.60 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.13 (td, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
458	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.33 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.38 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 5H), 3.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 7H), 2.76 – 2.64 (m, 5H), 2.5 (m, 2H), 2.58 – 2.46 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 1.93 – 1.74 (m, 9H), 1.73 – 1.62 (m, 4H), 1.58 (s, 2H)
459	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.40 – 8.34 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 – 4.64 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 22.5 Hz, 4H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.51 (c, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 1.65 – 1.43 (m, 2H)
460	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.41 – 8.32 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 5H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 3H), 2.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 3H), 1.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.82 (d, *J* = 17.2 Hz, 4H), 1.66 – 1.53 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
461	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.40 – 8.33 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.52 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.16 – 2.00 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64 – 1.51 (m, 2H), 0.99 – 0.88 (m, 2H)
462	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.45 (s, 2H), 8.41 – 8.32 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 1.3 Hz, 24H), 4.10 (p, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.37 (tt, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 6H), 1.61 (dd, *J* = 18.2, 7.1 Hz, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
463	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.11 (c, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (c, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.09 (ddd, *J* = 19.7, 14.0, 9.5 Hz, 4H), 1.89 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 5H), 1.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
464	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.38 – 8.30 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m, 4H), 2.76 – 2.60 (m, 4H), 2.49 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 2H), 2.07 (ddd, *J* = 18.7, 12.5, 8.8 Hz, 4H), 1.97 – 1.72 (m, 4H), 1.67 – 1.49 (m, 2H)
465	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.41 – 8.25 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 6H), 2.58 – 2.43 (m, 4H), 2.16 – 1.94 (m, 4H), 1.89 – 1.71 (m, 6H), 1.63 (s, 10H), 1.58 – 1.47 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
466	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.18 (s a, 1H-NH), 9.81 (s a, 1H-NH), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.26-3.41 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 4H), 2.36-2.61 (m, 5H), 2.00-2.28 (m, 5H), 1.41 (t, 3H)
467	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.47 (s a, 1H-NH), 10.10 (s, 1H-NH), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, 4H), 5.06 (quin, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 5H), 4.12 (dd, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.34-2.47 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 8H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 4H), 1.25-1.38 (m, 2H)
468	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 14.87 (s a, 1H-NH), 12.10 (s a, 1H-NH), 8.22 (s a, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s a, 2H), 5.00-5.02 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 2H), 3.75-4.14 (m, 10H), 3.49-3.71 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.24-2.54 (m, 5H), 175-2.11 (m, 8H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.23-1.37 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
469	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 14.96 (s a, 1H-NH), 11.11 (s a, 1H-NH), 8.23 (s a, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s a, 2H), 5.01-5.19 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 3.70-4.16 (m, 5H), 3.49-3.64 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.37-2.64 (m, 4H), 1.91-2.12 (m, 5H), 1.24-1.79 (m, 6H)
471	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.30 (s a, 1H-NH), 9.98 (s, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 721-7.26 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.60 (s a, 4H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 4H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 4H), 2.27-2.32 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H)
473	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.93 (s a, 1 H), 8.71 (s a, 1 H), 8.62 (s a, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.21 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 3.96 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.82 (s a, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.39 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.09 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.55 - 2.72 (m, 2 H), 2.49 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.29 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.10 - 2.21 (m, 3 H), 1.88 - 2.07 (m, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
474	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 - 8.03 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.08 - 7.24 (m, 2 H), 3.94 - 4.25 (m, 8 H), 3.85 (dt, *J*=16.8, 8.3 Hz, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 3.57 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 2.86 (t, *J*=11.4 Hz, 2 H), 2.42 - 2.61 (m, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 1.72 - 2.11 (m, 7 H), 1.42 - 1.64 (m, 3 H), 1.36 (s, 1 H)
476	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.60 (s a, 1H), 10.09 (s a, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.30-2.08 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H)
481	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.32 (s a, 1H-NH), 10.06 (s, 1H-NH), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 4H), 5.06 (quin, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 5H), 1.78-1.83 (m, 4H), 1.56-1.654 (m, 3H), 1.24-1.37 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
482	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.37 (s, 1H-NH), 9.92 (s, 1H-NH), 7.97-8.00 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.29 (quin, 1H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.91 (t, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.43-2.47 (m, 3H), 2.26-2.29 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 3H), 1.17 (d, 6H)
483	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.32 (s, 1H-NH), 9.90 (s, 1H-NH), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.74-3.95 (m, 3H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.42 (c, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.26-2.29 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 3H), 1.68-1.89 (m, 3H), 1.20 (t, 3H)
484	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.23 (s, 1H-NH), 9.93 (s, 1H-NH), 7.93-7.99 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 4H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.43-2.47 (m, 4H), 2.27-2.29 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
485	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.32 (s a, 1H-NH), 9.90 (s, 1H-NH), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.89 (quin, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 6H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 4H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 4H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 1.06-1.957 (m, 4H)
487	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.52 (s, 1H-NH), 9.89 (s, 1H-NH), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.75-3.93 (m, 9H), 3.46-3.04 (m, 5H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.04 (s a, 3H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H)
488	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 12.52 ppm (s, 1H), 9.89 ppm (s, 1H), 8.0 ppm (dd, J=9.1, 4.55 Hz, 2H), 7.44 ppm (s, 1H), 7.28-7.23 ppm (m, 2H), 3.94-3.76 ppm (m, 8H), 3.61-3.55 ppm (m, 2H), 3.32-3.23 ppm (m, 4H), 3.03 ppm (t, J=12.13 Hz, 2H), 2.86-2.77 ppm (m, 2H), 2.65-2.41 ppm (m, 9H), 2.21-2.05 ppm (m, 4H), 1.96 ppm (m, 4H), 1.51-1.4 ppm (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
489	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 – 8.31 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.51 – 7.53 (m, 2 H), 4.17 – 4.18 (m, 2 H), 4.05 – 4.09 (m, 2 H), 3.88 – 3.90 (m, 4 H), 3.60 – 3.63 (m, 4 H), 3.47 – 3.55 (m, 3 H), 3.07 (s, 6 H), 2.21 – 2.27 (m, 1 H), 1.79 – 1.82 (m, 2 H), 1.55 – 1.63 (m, 3 H), 1.45 – 1.47 (m, 6 H)
490	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 - 8.06 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 4.10 (d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 3.98 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.75 (d, *J*=12.6 Hz, 2 H), 3.38 - 3.55 (m, 2 H), 3.10 - 3.23 (m, 2 H), 3.03 - 3.10 (m, 6 H), 2.91 - 3.03 (m, 3 H), 2.57 - 2.73 (m, 2 H), 2.49 - 2.55 (m, 3 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 1.96 - 2.19 (m, 6 H), 1.76 - 1.89 (m, 4 H)
492	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 13.63 ppm (s, 1H), 9.86 ppm (s, 1H), 7.99 ppm (dd, J=9.1, 4.8 Hz, 2H), 7.45 ppm (s, 1H), 7.28-7.24 ppm (m, 2H), 4.41-4.21 ppm (m, 2H), 4.0-3.7 ppm (m, 10H), 3.55 ppm (d, J=11.37 Hz, 2H), 3.35-3.25 ppm (m, 1H), 2.95 ppm (m, 10H), 2.61 ppm (m, 2H), 2.46 ppm (m, 4H), 2.27-2.06 ppm (m, 4H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
494	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.28 (s a, 1H-NH), 9.83 (s a, 1H-NH), 7.96-8.00 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.93 (t, 1H), 3.71 (d, 2H), 3.59 (c, 2H), 3.53 (d, 2H), 2.88-3.05 (m, 6H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.39-2.47
496	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.91 (s, 1 H), 7.94 – 7.97 (m, 3 H), 7.24 – 7.27 (m, 2 H), 4.43 (s a, 2 H), 4.17 – 4.23 (c, 2 H), 3.46 – 3.54 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 2.90 – 2.98 (m, 2 H), 1.82 – 1.95 (m, 3 H), 1.58 (s a, 1 H), 1.51 – 1.55 (d, 6 H), 1.29 – 1.33 (t, 3 H)
497	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.79 (s, 1 H), 7.83 - 7.95 (m, 3 H), 7.09 - 7.26 (m, 2 H), 4.35 (s a, 2 H), 4.13 (c, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.29 - 3.50 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.81 - 3.07 (m, 2 H), 1.73 - 1.93 (m, 4 H), 1.53 (s a, 2 H), 1.37 - 1.48 (m, 6 H), 1.15 - 1.28 (m, 4 H)
499	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.84 - 10.10 (m, 1 H), 8.16 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.73 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 2 H), 6.87 - 7.00 (m, 1 H), 3.88 - 4.01 (m, 5 H), 3.69 - 3.85 (m, 4 H), 3.19 - 3.27 (m, 3 H), 2.92 - 3.06 (m, 9 H), 2.53 - 2.68 (m, 3 H), 2.39 - 2.49 (m, 4 H), 2.02 - 2.22 (m, 3 H), 1.86 (dt, *J*=6.7, 3.2 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
500	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.35 (s a, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 4.22 - 4.52 (m, 2 H), 4.00 (d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 3.86 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.75 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.46 (d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 3.22 (s a, 1 H), 2.83 - 3.03 (m, 9 H), 2.47 - 2.72 (m, 2 H), 2.32 - 2.47 (m, 4 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 1.88 - 2.14 (m, 3 H)
501	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 - 8.05 (m, 2 H), 7.46 - 7.65 (m, 3 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 3.87 - 4.04 (m, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 3 H), 3.49 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.53 - 2.77 (m, 4 H), 2.31 - 2.50 (m, 2 H), 1.86 - 2.18 (m, 5 H), 1.27 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H)
503	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.89 - 8.01 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 3 H), 7.32 - 7.43 (m, 1 H), 4.07 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.73 (m, 4 H), 3.60 – 3.64 (m, 1 H), 3.46 - 3.58 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.12 - 3.29 (m, 4 H), 2.95 - 3.11 (m, 1 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 2.38 - 2.52 (m, 2 H), 2.22 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 1.93 - 2.15 (m, 3 H), 1.68 - 1.91 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
504	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 - 8.06 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 4.09 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.98 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 5 H), 3.29 - 3.50 (m, 4 H), 2.98 - 3.09 (m, 3 H), 2.47 - 2.74 (m, 8 H), 2.43 (dd, *J*=11.4, 4.7 Hz, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 3 H), 1.70 - 2.02 (m, 5 H)
505	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 - 8.24 (m, 2 H), 7.24 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 3.77 (dd, *J*=16.3, 8.1 Hz, 4 H), 3.54 (d, *J*=12.3 Hz, 2 H), 3.27 - 3.40 (m, 3 H), 3.03 - 3.22 (m, 4 H), 2.70 - 2.93 (m, 3 H), 2.21 - 2.41 (m, 8 H), 2.14 (d, *J*=10.9 Hz, 1 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 1.79 (d, *J*=9.4 Hz, 4 H), 1.61 (dt, *J*=8.7, 4.5 Hz, 1 H), 1.20 (s, 3 H)
507	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 2 H), 4.48 (t, *J*=12.2 Hz, 2 H), 4.09 (d, *J*=11.1 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H), 3.46 - 3.59 (m, 2 H), 3.29 (s a, 1 H), 2.95 - 3.15 (m, 5 H), 2.55 - 2.71 (m, 2 H), 2.40 - 2.54 (m, 4 H), 2.32 (d, *J*=10.7 Hz, 2 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 2 H), 1.11 - 1.21 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
508	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.85 (s, 1 H), 7.89 - 8.08 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 4.48 (t, *J*=12.1 Hz, 2 H), 4.08 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=11.3 Hz, 2 H), 3.27 (s a, 1 H), 2.89 - 3.16 (m, 4 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.42 - 2.52 (m, 4 H), 2.25 - 2.37 (m, 2 H), 2.03 - 2.22 (m, 2 H), 1.79 - 1.88 (m, 3 H), 1.60 (s, 4 H)
509	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.52 (s a, 1 H), 10.03 (s a, 1 H), 7.69 - 7.86 (m, 2 H), 7.35 - 7.53 (m, 2 H), 7.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J*=12.1 Hz, 2 H), 4.08 (d, *J*=11.5 Hz, 2 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 3.84 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 3.52 (d, *J*=11.0 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.21 - 3.33 (m, 1 H), 2.89 - 3.15 (m, 3 H), 2.54 - 2.75 (m, 2 H), 2.40 - 2.54 (m, 6 H), 2.21 - 2.37 (m, 2 H), 1.96 - 2.21 (m, 3 H)
510	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 4.34 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.95 - 3.12 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 2 H), 2.40 - 2.51 (m, 4 H), 2.17 - 2.36 (m, 3 H), 2.03 - 2.17 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
511	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.45 (s a, 1 H), 7.83 – 7.86 (m, 1 H), 7.78 – 7.81 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.18 – 7.22 (t, 1 H), 4.43 – 4.49 (m, 2 H), 4.06 – 4.10 (m, 2 H), 3.90 – 3.96 (m, 1 H), 3.82 – 3.85 (m, 3 H), 3.53 (s a, 2 H), 3.29 (s a, 1 H), 9.99 – 3.12 (m , 11 H), 2.59 – 2.64 (m, 2 H), 2.42 – 2.48 (m, 4 H), 2.28 – 2.32 (m, 3 H), 2.06 – 2.19 (m, 3 H)
512	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.56 (s a, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 7.98 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.86 (dt, *J*=10.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.96 - 7.13 (m, 1 H), 4.46 (s a, 2 H), 4.08 (s a, 2 H), 3.94 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H), 3.52 (s a, 2 H), 3.16 - 3.34 (m, 1 H), 2.94 - 3.15 (m, 10 H), 2.56 - 2.76 (m, 2 H), 2.40 - 2.54 (m, 4 H), 2.29 (s a, 2 H), 2.04 - 2.23 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
513	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.42 (s a, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.65 - 7.77 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.46 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H), 4.08 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=9.5 Hz, 2 H), 3.30 (s a, 1H), 3.06 (s a, 8 H), 3.00- 3.03 (m, 2 H), 2.56 - 2.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.54 (m, 4 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 2.00 - 2.24 (m, 2 H)
514	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 - 7.81 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.12 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.76 - 4.02 (m, 4 H), 3.69 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.83 - 3.00 (m, 3 H), 2.78 (s a, 2 H), 2.45 - 2.64 (m, 3 H), 2.27 - 2.45 (m, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 1.76 - 2.12 (m, 5 H)
515	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.44 (s a, 1 H), 9.87 (s a, 1 H), 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.68 - 7.80 (m, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 2 H), 6.93 - 7.08 (m, 1 H), 4.21 - 4.53 (m, 2 H), 4.00 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 3.63 - 3.90 (m, 3 H), 3.45 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.20 (s a, 1 H), 2.81 - 3.10 (m, 4 H), 2.48 - 2.63 (m, 2 H), 2.40 (s a, 4 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
516	(Sal de HCl) (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 8.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.70 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 4.38 (s a, 2 H), 4.02 (s a, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 3.76 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 1 H), 3.43 (s a, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.13 - 3.24 (m, 1 H), 2.84 - 3.07 (m, 4 H), 2.50 - 2.66 (m, 2 H), 2.41 (s a, 4 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 2.07 (dd, *J*=16.3, 8.6 Hz, 2 H)
522	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.21 (1H, s), 9.86 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.19 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.76 (2H, d), 3.63 (3H, s), 3.56 (1H, d), 3.20 (5H, m), 2.95 (7H, m), 2.45 (6H, m), 2.08 (6H, m)
523	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92 (s a, 1 H), 7.92 - 8.07 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.10 - 7.32 (m, 1 H), 3.97 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.50 - 3.63 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 3.32 (c, *J*=7.3 Hz, 1 H), 3.03 - 3.09 (m, 6 H), 2.91 - 3.03 (m, 2 H), 2.49 - 2.68 (m, 2 H), 2.30 - 2.47 (m, 3 H), 1.99 - 2.17 (m, 2 H), 1.92 (d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 1.53 - 1.69 (m, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
524	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 – 8.04 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.24 – 7.29 (m, 2 H), 3.96 – 4.05 (m, 2 H), 3.68 – 3.78 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.20 (s a, 1 H), 3.06 (s, 6 H), 2.88 - 2.98 (5 H), 2.56 – 2.65 (m, 3 H), 2.39 – 2.46 (m, 2 H), 2.11 – 2.19 (m, 4 H), 1.98 – 2.07 (m, 4 H)
525	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.04 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 2 H), 4.00 (quin, *J*=8.4 Hz, 2 H), 3.72 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.90 - 3.04 (m, 2 H), 2.71 - 2.87 (m, 8 H), 2.57 - 2.67 (m, 4 H), 2.33 - 2.55 (m, 3 H), 2.03 - 2.15 (m, 4 H), 1.91 - 2.01 (m, 4 H), 1.84 (qd, *J*=12.1, 3.6 Hz, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 5 H)
526	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 - 8.41 (m, 2 H), 7.37 - 7.52 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 3.98 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.57 (s a, 1 H), 3.38 (c, *J*=7.0 Hz, 4 H), 3.23 (s a, 2 H), 2.99 (t, *J*=12.1 Hz, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.48 - 2.52 (m, 2 H), 2.28 - 2.46 (m, 6 H), 1.92 - 2.18 (m, 4 H), 1.09 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
527	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92 (s a, 1 H), 7.87 - 8.11 (m, 2 H), 7.38 - 7.54 (m, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 2 H), 4.69 (t, *J*=3.6 Hz, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 3.85 (dt, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1 H), 3.73 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.04 - 3.12 (m, 6 H), 2.91 - 3.03 (m, 3 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.51 - 2.71 (m, 4 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H), 1.97 - 2.19 (m, 4 H), 1.75 - 1.93 (m, 2 H), 1.59 (s a, 2 H)
530	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (s a, 1 H), 7.77 - 8.12 (m, 2 H), 7.50 - 7.65 (m, 1 H), 5.29 - 5.57 (m, 1 H), 4.47 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H), 4.09 (d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 3.75 - 3.99 (m, 3 H), 3.38 - 3.64 (m, 5 H), 3.30 (s a, 1 H), 3.07 (s a, 4 H), 2.07 - 2.71 (m, 7 H), 1.49 - 1.50 (m, 6 H), 1.45 (s, 3H), 1.17 - 1.37 (m, 1 H)
531	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.70 (s a, 1 H), 8.99 (s a, 1 H), 8.47 - 8.78 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 4.20 (d, *J*=9.3 Hz, 2 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 3.60 - 3.86 (m, 5 H), 3.28 - 3.49 (m, 5 H), 2.92 - 3.17 (m, 8 H), 2.43 - 2.70 (m, 4 H), 2.30 (d, *J*=11.2 Hz, 2 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 1.84 - 2.05 (m, 5 H), 1.46 - 1.78 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
532	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s a, 1 H), 7.94 - 8.07 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H), 4.61 (s, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.21 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 3.99 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 3.61 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.02 - 3.10 (m, 7 H), 2.83 - 3.02 (m, 3 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.40 - 2.52 (m, 2 H), 2.25 - 2.39 (m, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 2.08 (d, *J*=9.9 Hz, 3 H)
534	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.63 (1H, s), 10.02 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.05 (2H, d), 4.99 (1H, m), 4.73 (1H, m), 3.96 (2H, m), 3.74 (2H, d), 3.47 (3H, m), 3.19 (2H, m), 3.01 (6H, s), 1.88 (8H, m), 1.72 (1H, d), 1.52 (1H, m), 1.45 (6H, d), 1.27 (6H, d)
537	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.02 (s a, 1 H), 7.91 - 8.11 (m, 2 H), 7.39 - 7.49 (m, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 2 H), 3.90 - 4.12 (m, 2 H), 3.61 - 3.89 (m, 9 H), 2.97 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.56 - 2.74 (m, 6 H), 2.37 - 2.50 (m, 3 H), 2.23 - 2.35 (m, 1 H), 1.99 - 2.17 (m, 4 H), 1.81 (qd, *J*=11.9, 3.3 Hz, 2 H), 1.61 (s a, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
538	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93 - 8.08 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 3.93 - 4.07 (m, 2 H), 3.76 - 3.85 (m, 4 H), 3.57 - 3.75 (m, 6 H), 3.30 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.54 - 2.74 (m, 6 H), 2.36 - 2.51 (m, 3 H), 1.96 - 2.19 (m, 6 H), 1.74 - 1.90 (m, 2 H)
539	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.97 - 8.10 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.46 - 7.64 (m, 3 H), 7.26 - 7.40 (m, 1 H), 6.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, *J*=13.7, 7.1, 3.8 Hz, 2 H), 3.51 - 3.74 (m, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 1 H), 2.74 (s, 2 H), 2.21 - 2.51 (m, 2 H), 1.74 - 2.13 (m, 9 H), 1.49 (s, 4 H)
540	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 - 8.43 (m, 2 H), 7.32 - 7.51 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 3.90 - 4.09 (m, 3 H), 3.81 (d, *J*=12.6 Hz, 4 H), 3.72 (s a, 2 H), 3.55 (s a, 1 H), 3.45 (s a, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.10 - 3.26 (m, 4 H), 2.82 - 3.07 (m, 5 H), 2.34 (d, *J*=10.6 Hz, 2 H), 1.89 - 2.22 (m, 4 H), 1.59 - 1.81 (m, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.22 (d, *J*=15.3 Hz, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
541	(300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 - 8.44 (m, 2 H), 7.34 - 7.51 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 3.99 (t, *J*=8.4 Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.73 (s, 1 H), 3.00 (t, *J*=12.3 Hz, 2 H), 2.93 (s, 7 H), 2.49 (s a, 3 H), 2.27 (s a, 3 H), 1.80 - 2.16 (m, 4 H), 1.41 (s, 6 H)
542	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.71 (s, 1H), 10.59 (s a, 1H),8.35 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.65-3.50 (m, 6H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.01-1.73 (m, 10H),1.62-1.52 (m, 2H), 1.32 (d, 6H)
544	(zwitterión) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (s, 1H-NH), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 5.06 (septuplete, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.11 (c, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 1.93-2.05 (m, 9H), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 4H), 1.31 (d, 6H), 1.34-1.25 (m, 4H)
545	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.43 (s, 1H-NH), 10.11 (s, 1H-NH), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s a, 2H), 7.49 (s a, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 5H), 3.31-3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.79 (s a, 6H), 2.27 (s a, 2H), 1.88-2.04 (m, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.26 (d, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
546	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.61 (s, 1H-NH), 10.06 (s, 1H-NH), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s a, 2H), 7.51 (s a, 2H), 5.04 (s a, 1H), 4.77-4.02 (m, 1H), 3.48-3.83 (m, 7H), 3.06 (s, 6H), 2.82-2.98 (m, 5H), 2.20-2.44 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 6H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 1H), 1.29 (d, 6H)
548	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.50 (s a, 1H-NH), 9.93 (s a, 1H-NH), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.66 (s a, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.13-3.28 (m, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.57-2.67 (m, 4H), 2.41-2.55 (m, 4H), 2.05-2.21 (m, 6H).
549	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (m, 2 H), 7.56 – 7.62 (m, 2H), 7.47 (s, 1 H), 7.36 – 7.42 (m, 1 H), 3.95 – 4.05 (m, 1 H), 3.73 – 3.77 (m, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.93 – 3.01 (m, 2 H), 2.86 (s a, 8 H), 2.60 – 2.72 (m, 3 H), 2.40 – 2.48 (m, 2 H), 2.06 – 2.18 (m, 4 H), 1.85 – 1.97 (m, 2 H), 1.74 – 1.81 (m, 1 H), 0.54 – 0.56 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
551	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.71 (s, 1H), 10.97 (s a, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.82 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.01-1.73 (m, 10H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 1H)
552	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.71 (s, 1H), 10.88 (s a, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.49-3.32 (m, 6H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.04-1.71 (m, 10H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 1H)
553	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.9 (s a, 1H), 11.75 (s a, 1H), 11.44 (s a, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 3.98-3.47 (m, 14H), 2.98-2.88 (m, 8H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.47-2.20 (m, 5H), 2.10-1.84 (m, 8H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.39-1.21 (m, 6H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
554	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (dd, *J*=8.5, 1.2 Hz, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 3.78 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.52 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 3.05 - 3.22 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.71 - 2.78 (m, 2 H), 2.64 (s a, 5 H), 2.35 - 2.51 (m, 3 H), 2.03 - 2.30 (m, 6 H), 1.81 - 2.01 (m, 4 H), 1.61 - 1.76 (m, 2 H), 1.40 - 1.58 (m, 3 H), 0.75 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.33 (d, *J*=5.3 Hz, 4 H)
555	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 – 8.06 (m, 2 H), 7.53 – 7.59 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 – 7.38 (t, 1 H), 3.91 – 4.02 (m, 1 H), 3.69 – 3.79 (m., 6 H), 3.47 – 3.51 (m, 4 H), 2.90 – 2.99 (m., 2 H), 2.79 (s a, 7 H), 2.58 – 2.66 (m, 4 H), 2.36 – 2.45 (m, 7 H), 2.03 – 2.15 (m, 4 H), 1.81 – 1.92 (m, 2 H), 1.69 – 1.75 (m, 1 H)
556	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (dd, *J*=8.5, 1.2 Hz, 2 H), 7.51 - 7.63 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 3.97 (quin, *J*=8.3 Hz, 2 H), 3.74 (d, *J*=12.3 Hz, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 2.87 - 3.05 (m, 9 H), 2.77 (t, *J*=11.4 Hz, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.35 - 2.51 (m, 2 H), 2.02 - 2.21 (m, 4 H), 1.70 - 1.97 (m, 3 H), 054 – 0.56 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
557	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (dd, *J*=8.7, 1.3 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.82 (s a, 7 H), 2.51 - 2.69 (m, 6 H), 2.11 (s a, 4 H), 1.83 (d, *J*=1.5 Hz, 4 H), 1.59 (s, 3 H), 1.43 (s, 4 H), 0.97 (d, *J*=1.8 Hz, 2 H), 0.52 (d, *J*=5.0 Hz, 4 H)
558	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 - 8.04 (m, 2 H), 7.58 (t, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 1 H), 4.01 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.94 (t, *J*=11.9 Hz, 6 H), 2.74 (s, 6 H), 2.59 – 2.70 (m, 3 H), 2.42 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 4 H), 1.98 - 2.17 (m, 4 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 1.65 (dc, *J*=6.8, 3.3 Hz, 1 H), 1.37 - 1.48 (m, 5 H)
559	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.2 (1H, s), 9.98 (1H, s), 7.77(3H, m), 7.60 (2H, d), 5.01 (1H, m), 4.73(1H, m), 4.42 (2H,t), 4.01 (2H, m), 3.69 (3H, d), 3.02 (6H, s), 2.56 (1H, s), 1.90(6H, m), 1.73(1H, d), 1.57(3H, m), 1.25 (7H, m), 0.94 (1H, m)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
560	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.74 (s a, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 7.85 - 8.11 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.11 - 7.34 (m, 2 H), 4.12 (s a, 1 H), 3.88 - 4.02 (m, 2 H), 3.81 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.50 (s a, 1 H), 3.23 (s a, 1 H), 3.06 (s, 8 H), 2.96 (t, *J*=12.1 Hz, 2 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 2.55 - 2.67 (m, 3 H), 2.42 - 2.54 (m, 3 H), 2.34 (s a, 3 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 1 H), 1.64 - 1.69 (m, 2H)
561	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.89 (s a, 1 H), 8.01 (s a, 2 H), 7.47 (s a, 1 H), 4.19 (s a, 1 H), 3.90 - 4.06 (m, 2 H), 3.63 - 3.89 (m, 3 H), 3.28 (s a, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.85 – 3.05 (m, 2 H), 2.83 (s a, 1 H), 2.31 - 2.73 (m, 9 H), 1.99 - 2.31 (m, 3 H), 1.28 (s a, 3 H)
562	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.52 (s a, 1 H), 9.89 (s a, 1 H), 8.01 (s a, 2 H), 7.47 (s a, 1 H), 7.28 (s a, 2 H), 4.06 (s a, 1 H), 3.86 (s a, 3 H), 3.55 - 3.74 (m, 1 H), 3.41 (s a, 1 H), 3.06 (s a, 8 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.38 - 2.77 (m, 6 H), 2.01 - 2.33 (m, 4 H), 1.82 (s a, 1 H), 1.63 (s a, 3 H), 1.28 (s a, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
563	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.23 (s a, 1 H), 9.73 - 10.01 (m, 1 H), 8.02 (d, *J*=4.6 Hz, 2 H), 7.47 (s a, 1 H), 7.28 (s, 1H), 4.42 (s a, 1 H), 4.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=9.5 Hz, 2 H), 3.72 (s a, 1 H), 3.59 (s a, 1 H), 3.54 (s a, 1 H), 3.46 (s a, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 2.98 (d, *J*=13.7 Hz, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.57 - 2.70 (m, 2 H), 2.48 (s a, 4 H), 2.27 (s a, 2 H), 2.18 (s a, 1 H), 2.11 (s a, 2 H), 2.03 (s, 1 H)
564	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 - 8.10 (m, 2 H), 7.38 - 7.55 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 2 H), 4.12 (s a, 1 H), 3.91 - 4.03 (m, 2 H), 3.83 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.50 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.24 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H), 2.91 - 3.11 (m, 4 H), 2.69 - 2.82 (m, 1 H), 2.42 - 2.68 (m, 6 H), 2.27 - 2.40 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 2.01 - 2.15 (m, 1 H)
565	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.83 (s a, 1 H), 9.96 (s a, 1 H), 7.83 - 8.09 (m, 2 H), 7.42 - 7.54 (m, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 2 H), 3.89 - 4.10 (m, 2 H), 3.82 (d, *J*=10.0 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.22 - 3.39 (m, 2 H), 2.94 - 3.11 (m, 2 H), 2.83 (s a, 1 H), 2.61 (dt, *J*=18.2, 9.2 Hz, 2 H), 2.30 - 2.54 (m, 6 H), 2.00 - 2.26 (m, 3 H), 1.54 - 1.76 (m, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
566	(300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 7.87 (dd, *J*=9.0, 4.6 Hz, 2 H), 7.27 - 7.45 (m, 1 H), 7.04 - 7.25 (m, 2 H), 3.95 (s a, 1 H), 3.66 - 3.90 (m, 3 H), 3.55 (s a, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.95 (s a, 2 H), 2.81 (s a, 1 H), 2.43 - 2.65 (m, 4 H), 2.39 (s a, 4 H), 2.20 (s, 1 H), 1.89 - 2.15 (m, 5 H), 1.74 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 1.55 (d, *J*=19.4 Hz, 2 H)
567	(Sal de HCl) (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.18 (s a, 1 H), 9.87 (s a, 1 H), 7.87 - 7.90 (dd, *J*=9.2, 4.8 Hz, 2 H), 7.22 - 7.39 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 7.04 - 7.28 (m, 2 H), 3.60 - 4.01 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.76 - 3.14 (m, 4 H), 1.90 - 2.67 (m, 13 H), 1.64 - 1.84 (m, 2 H)
568	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.10 (m, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.14 - 7.33 (m, 2 H), 3.91 - 4.09 (m, 1 H), 3.77 - 3.86 (m, 4 H), 3.72 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 3.32 - 3.51 (m, 4 H), 2.96 (t, *J*=11.5 Hz, 2 H), 2.55 - 2.70 (m, 6 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.00 - 2.19 (m, 4 H), 1.81 (qd, *J*=11.9, 3.5 Hz, 2 H), 1.43 - 1.75 (m, 7 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
569	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 - 8.05 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 2 H), 4.34 - 4.58 (m, 4 H), 4.01 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 4 H), 3.74 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 2.99 (t, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.55 - 2.73 (m, 6 H), 2.35 - 2.50 (m, 3 H), 2.00 - 2.20 (m, 4 H), 1.82 (qd, *J*=11.9, 3.4 Hz, 3 H)
570	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.19 (s a, 1 H), 9.89 (s a, 1 H), 8.00 (s a, 2 H), 7.46 (s a, 1 H), 7.28 (s a, 2 H), 4.35 - 4.76 (m, 3 H), 3.61 - 4.09 (m, 6 H), 3.38 (s a, 3 H), 2.82 - 3.27 (m, 8 H), 2.39 - 2.71 (m, 4 H), 1.97 - 2.33 (m, 6 H)
571	(Sal de HCl) (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.09 (s a, 1 H), 9.89 (s a, 1 H), 7.85 - 8.07 (m, 2 H), 7.45 (s a, 1 H), 7.16 - 7.33 (m, 2 H), 4.62 (s a, 1 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.84 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 3.70 (s a, 2 H), 3.52 (s a, 2 H), 3.06 (s, 6 H), 2.82 (s, 6 H), 2.61 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H), 2.47 (s a, 3 H), 2.02 - 2.31 (m, 4 H), 1.71 (s a, 1 H)
572	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.89 (s a, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 8.01 (s a, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 4.15 (s a, 1 H), 3.78 – 3.93 (m, 3 H), 3.37 – 3.62 (m, 7 H), 3.05 (s a, 8 H), 2.79 (s a, 1 H), 2.47 – 2.64 (m, 8 H), 2.05 – 2.18 (m, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
573	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.58 (s a, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 7.91 (dd, *J*=8.8, 4.8 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.02 - 7.28 (m, 2 H), 4.39 (s a, 2 H), 3.70 - 3.96 (m, 4 H), 3.45 (s a, 1 H), 3.23 (s a, 1 H), 2.98 (s, 6 H), 2.74 (s, 3 H), 2.17 - 2.62 (m, 6 H), 1.90 - 2.15 (m, 2 H), 1.73 (s a, 5 H), 1.55 (s a, 2 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.18 (s a, 1 H)
575	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.80 (s a, 1 H), 8.36 – 8.38 (d, 1 H), 8.16 – 8.19 (m, 1 H), 7.82 – 7.85 (m, 1 H), 7.56 - 7.58 (m, 1 H), 7.29 – 7.33 (m, 1 H), 4.33 – 4.55 (s a, 2 H), 4.01 – 4.17 (s a, 2 H), 3.92 – 3.98 (m, 1 H), 3.80 – 3.84 (m, 2 H), 3.46 – 3.60 (s a, 1H), 3.29 (s a, 1 H), 3.11 (s., 6 H), 3.01 – 3.11 (m, 1 H), 2.22 – 2.68 (m, 8 H), 1.60 – 1.76 (s a, 3 H), 1.47 (s, 1 H), 1.29 (s a, 3H)
576	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.76 - 10.08 (m, 1 H), 7.92 - 8.09 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 2 H), 4.27 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H), 3.94 - 4.12 (m, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 4 H), 3.74 (d, *J*=12.7 Hz, 2 H), 2.98 (t, *J*=11.4 Hz, 2 H), 2.56 - 2.72 (m, 6 H), 2.37 - 2.50 (m, 3 H), 2.29 (quin, *J*=7.7 Hz, 2 H), 1.99 - 2.18 (m, 4 H), 1.82 (qd, *J*=12.0, 3.4 Hz, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
579	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 – 8.04 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.26 – 7.29 (m, 2 H), 4.15 – 4.22 (m, 1 H), 3.97 – 4.04 (m, 3 H), 3.78 – 3.83 (m, 4 H), 3.71 - 3.74 (m, 2 H), 3.46 – 3.52 (m, 2 H), 2.94 – 2.99 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.59 – 2.67 (m, 6 H), 2.38 – 2.45 (m, 3 H), 2.06 – 2.14 (m, 4 H), 1.73 – 1.87 (m, 7 H)
580	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 - 8.12 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.15 - 7.39 (m, 2 H), 4.63 (t, *J*=12.0 Hz, 3 H), 4.02 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.65 - 3.90 (m, 6 H), 3.01 (t, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.56 - 2.79 (m, 7 H), 2.46 (dd, *J*=8.0, 4.1 Hz, 3 H), 2.00 - 2.28 (m, 4 H), 1.70 - 1.96 (m, 2 H)
583	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.48 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 3H), 3.-60-3.32 (m, 9H), 3.2-2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.16-1.94 (m, 4H), 1.01-0.61 (m, 4H)
584	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.07 (s a, 1H), 9.82 (s a, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 3H), 3.02-2.88 (m, 8H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 5H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.58-1.53 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
585	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 – 7.98 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 – 7.28 (m, 2 H), 4.38 – 4.57 (m, 3 H), 3.87 – 3.98 (m, 1 H), 3.75 – 3.80 (m, 2 H), 3.57 – 3.70 (s a, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.05 – 3.17 (s a, 1 H), 2.91 – 2.99 (m, 2 H), 2.52 – 2.62 (m, 2 H), 2.40 – 2.49 (m, 2 H), 2.01 – 2.26 (m, 7 H)
586	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 - 7.97 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.00 - 7.22 (m, 2 H), 3.69 - 3.97 (m, 3 H), 3.43 - 3.67 (m, 3 H), 3.34 (s, 4 H), 2.96 (t, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.29 - 2.85 (m, 8 H), 1.81 - 2.26 (m, 6 H), 1.18 (s a, 2 H)
587	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.90 (s a, 1 H), 9.95 (s a, 1 H), 7.98 (dd, *J*=8.8, 4.6 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.18 - 7.38 (m, 2 H), 4.16 (s a, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 3.84 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.52 (s a, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.38 (s a, 1 H), 3.04 (t, *J*=11.7 Hz, 2 H), 2.78 (s a, 1 H), 2.50 - 2.67 (m, 5 H), 2.47 (s a, 2 H), 2.41 (s a, 2 H), 2.09 - 2.26 (m, 4 H), 1.97 - 2.09 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
588	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (s a, 2 H), 7.45 (s a, 1 H), 7.28 (s a, 2 H), 4.48 (t, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.72 - 4.07 (m, 4 H), 3.54 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.22 - 3.46 (m, 5 H), 2.85 - 3.19 (m, 4 H), 1.99 - 2.76 (m, 6 H), 1.82 (s a, 3 H), 1.66 (s a, 3 H), 1.10 - 1.51 (m, 5 H)
589	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52 (s a, 1H), 10.12 (s a, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 5H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 10H), 2.51-2.37 (m, 3H), 2.12-1.86 (m, 9H), 1.59-1.47 (m, 2H)
590	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.88 (s, 1 H), 7.88 - 8.08 (m, 2 H), 7.39 - 7.54 (m, 1 H), 7.12 - 7.34 (m, 1 H), 4.12 - 4.46 (m, 4 H), 3.74 - 3.99 (m, 5 H), 3.47 - 3.65 (m, 2 H), 3.24 - 3.40 (m, 1 H), 2.81 - 3.14 (m, 10 H), 2.63 (t, *J*=8.7 Hz, 2 H), 2.47 (s a, 4 H), 2.00 - 2.33 (m, 5 H) , 1.77 (m, 2 H)
591	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.81 - 13.07 (m, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 8.01 (dd, *J*=8.9, 4.8 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.17 - 7.33 (m, 2 H), 4.04 (s a, 2 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.51 - 3.64 (m, 1 H), 3.44 (s, 4 H), 3.25 - 3.33 (m, 1 H), 3.07 (s, 8 H), 2.90 (d, *J*=2.9 Hz, 3 H), 2.63 (s a, 3 H), 2.35 - 2.50 (m, 3 H), 1.98 - 2.21 (m, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
592	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.82 - 8.02 (m, 2 H), 7.49 - 7.66 (m, 1 H), 7.10 - 7.38 (m, 2 H), 4.02 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.77 - 3.88 (m, 7 H), 3.70 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 2.85 - 3.00 (m, 2 H), 2.53 - 2.79 (m, 6 H), 2.32 - 2.47 (m, 4 H), 1.92 - 2.22 (m, 5 H), 1.68 - 1.88 (m, 2 H)
593	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (s, 1 H), 7.99 - 8.04 (m, 2 H), 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 3.99 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.21 (d, *J*=9.6 Hz, 3 H), 2.60 - 2.73 (m, 3 H), 2.51 (td, *J*=8.4, 3.8 Hz, 4 H), 2.16 - 2.29 (m, 4 H), 1.89 - 2.14 (m, 7 H), 1.70 - 1.88 (m, 3 H)
594	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 – 8.06 (m, 3 H), 7.26 – 7.30 (m, 2 H), 3.95 – 4.03 (m, 1 H), 3.15 – 3.24 (m, 3 H), 3.06 (s, 6 H), 2.59 – 2.70 (m, 3 H), 2.44 – 2.53 (m, 4 H), 2.16 – 2.26 (m, 3 H), 1.88 – 2.11 (m, 8 H), 1.70 – 1.83 (m, 4 H)
598	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 - 8.12 (m, 3 H), 7.13 - 7.38 (m, 2 H), 3.97 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.45 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H), 3.21 - 3.35 (m, 2 H), 3.07 (s, 5 H), 2.58 - 2.75 (m, 4 H), 2.43 - 2.53 (m, 2 H), 2.18 - 2.39 (m, 3 H), 1.94 - 2.13 (m, 3 H), 1.30 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
599	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 - 8.48 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 2 H), 4.12 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.00 (dd, *J*=11.1, 3.6 Hz, 2 H), 3.55 (d, *J*=11.1 Hz, 2 H), 3.15 (dd, *J*=10.0, 5.2 Hz, 3 H), 2.97 (s, 4 H), 2.46 – 2.56 (m, 5 H), 1.89 - 2.24 (m, 8 H), 1.69 (dd, *J*=11.9, 3.8 Hz, 3 H)
600	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 - 8.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H), 3.89 - 4.08 (m, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 4 H), 3.09 - 3.31 (m, 3 H), 2.58 - 2.73 (m, 4 H), 2.45 - 2.55 (m, 2 H), 2.38 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.14 - 2.28 (m, 3 H), 1.98 - 2.13 (m, 3 H), 1.82 - 1.92 (m, 3 H), 1.74 (d, *J*=13.1 Hz, 2 H), 1.34 (qd, *J*=12.3, 4.4 Hz, 2 H)
601	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.15 (m, 2 H), 7.22 - 7.39 (m, 3 H), 3.85 - 4.13 (m, 3 H), 3.35 - 3.55 (m, 2 H), 3.18 - 3.33 (m, 3 H), 3.01 - 3.09 (m, 6 H), 2.54 - 2.76 (m, 3 H), 2.41 - 2.52 (m, 3 H), 2.34 (t, *J*=11.2 Hz, 2 H), 2.01 - 2.25 (m, 4 H), 1.83 - 1.99 (m, 3 H), 1.75 (d, *J*=13.0 Hz, 2 H), 1.23 - 1.52 (m, 2 H)
602	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 - 8.11 (m, 2 H), 7.09 - 7.42 (m, 3 H), 3.85 - 4.11 (m, 1 H), 3.32 - 3.57 (m, 8 H), 2.98 - 3.28 (m, 3 H), 2.29 - 2.73 (m, 10 H), 1.62 - 2.25 (m, 12 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
603	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 8.00 – 8.02 (m, 1 H), 7.26 – 7.31 (m, 3 H), 3.95 – 4.03 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.20 – 3.28 (m, 1 H), 3.16 – 3.19 (m, 2 H), 2.66 – 2.77 (m, 3 H), 2.64 (s, 2 H), 2.35 – 2.54 (m, 3 H), 1.90 – 2.31 (m, 9 H)
604	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.76 - 9.97 (m, 1 H), 7.95 - 8.09 (m, 3 H), 7.18 - 7.35 (m, 2 H), 3.98 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.13 - 3.30 (m, 3 H), 3.07 (s, 6 H), 2.60 - 2.80 (m, 4 H), 2.36 - 2.57 (m, 6 H), 2.14 - 2.33 (m, 3 H), 1.85 - 2.12 (m, 3 H)
605	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.81 (s a, 1H-NH), 9.91 (s a, 1H-NH), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 4.28 (s a, 1H), 3.74-3.94 (m, 3H), 3.25-3.45 (m, 5H), 3.02 (s, 6H), 2.97-3.09 (m, 3H), 2.39-2.62 (m, 8H), 1.99-2.21 (m, 6H)
606	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (dd, *J*=8.8, 4.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.79 (t, *J*=8.7 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.73 - 3.93 (m, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 3 H), 3.35 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 2.73 - 2.92 (m, 3 H), 2.59 (t, *J*=11.5 Hz, 1 H), 2.26 - 2.46 (m, 4 H), 2.00 - 2.19 (m, 2 H), 1.67 - 1.93 (m, 3 H), 1.51 (d, *J*=8.8 Hz, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
606	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (dd, *J*=8.8, 4.9 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.79 (t, *J*=8.7 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 3.73 - 3.93 (m, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 4 H), 3.35 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H), 2.73 - 2.92 (m, 3 H), 2.59 (t, *J*=11.5 Hz, 1 H), 2.26 - 2.46 (m, 4 H), 2.00 - 2.19 (m, 2 H), 1.67 - 1.93 (m, 3 H), 1.51 (d, *J*=8.8 Hz, 4 H)
607	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.99 (s a, 1H), 13.77 (s a, 1H), 9.86 (s a, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.39-4.15 (m, 4H), 3.95-3.75 (m, 7H), 3.56-3.46 (m, 3H), 3.45-3.18 (m, 6H), 3.07-2.91 (m, 7H), 2.64-2.34 (m, 6H), 2.32-2.00 (m, 4H)
608	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 - 8.12 (m, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 1 H), 3.86 - 4.09 (m, 3 H), 3.66 - 3.81 (m, 5 H), 3.57 (td, *J*=9.9, 7.0 Hz, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 6 H), 2.91 - 3.19 (m, 3 H), 2.67 - 2.76 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 4 H), 2.37 - 2.52 (m, 2 H), 1.85 - 2.30 (m, 7 H), 1.48 - 1.73 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
610	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 - 8.08 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 3.99 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.58 - 3.63 (m, 4 H), 3.56 (t, *J*=5.2 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.39 (d, *J*=6.3 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 2.75 (dt, *J*=10.4, 5.1 Hz, 6 H), 2.56 - 2.65 (m, 2 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 1.51 - 1.64 (m, 2 H)
614	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39-8.34 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.50-2.36 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 4H)
615	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.39-8.35 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.82-2.54 (m, 5H), 2.49-2.27 (m, 7H), 2.13-1.93 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 2H)
616	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.65 (1H, s), 10.30 (1H, s), 8.35 (2H, m), 7.42 (3H, m), 4.29 (2H, d), 4.06 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.24 (1H, m), 2.93 (6H, s), 2.76 (1H, m), 2.45 (4H, m), 2.23 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.03 (2H, d), 1.93 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.25 (1H, m), 1.11 (

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
617	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.66 (1H, s), 10.69 (1H, s), 8.34 (2H, m), 7.41 (3H, m), 4.29 (2H, d), 4.05 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.41 (2H, d), 2.93 (6H, s), 2.81 (2H, m), 2.44 (6H, m), 2.17 (4H, m), 2.03 (2H, d), 1.94 (1H, m), 1.75 (4H, m)
618	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.61 (1H, s), 10.34 (1H, s), 8.34 (2H, m), 7.40 (3H, m), 4.27(2H, d) 4.05 (1H, m), 3.46 (2H, d), 3.10 (3H, m), 2.93 (6H, s), 2.43 (4H, m), 2.23 (1H, m), 2.12 (3H, m), 2.03(2H, d), 1.87 (5H, m), 1.61 (1H, d), 1.44 (2H, m), 1.28 (2H, m), 1.10 (1H, m)
619	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.64 (1H, s), 10.26 (1H, s), 8.35 (2H, m), 7.42 (3H, m), 4.29(2H, d), 4.05 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.04 (2H, m), 2.93(6H, s), 2.44 (4H, m), 2.24 (1H, s), 2.05 (5H, m), 1.94 (2H, m), 1.75 (4H, m)
620	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 - 8.13 (m, 3 H), 7.08 - 7.39 (m, 2 H), 3.78 - 4.08 (m, 1 H), 3.33 - 3.55 (m, 7 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.54 - 2.83 (m, 4 H), 1.78 - 2.54 (m, 15 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
623	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.57 (s a, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 2 H), 4.06 – 4.12 (m, 2 H), 3.81 – 3.95 (m, 3 H), 3.49 – 3.57 (m, 2 H), 3.07 (s, 10 H), 2.83 (s, 2 H), 2.56 – 2.65 (m, 2 H), 2.42 – 2.53 (m, 3 H), 2.28 – 2.38 (m, 2 H), 2.07 – 2.20 (m, 2 H)
625	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 3.91 (quin, J=8.3 Hz, 1 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.61 (dd, J=12.7, 4.0 Hz, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 2 H), 3.25 - 3.37 (m, 2 H), 3.01 - 3.13 (m, 7 H), 2.87 (s a, 1 H), 2.52 - 2.69 (m, 2 H), 2.43 (dd, J=11.4, 7.0 Hz, 2 H), 1.99 - 2.27 (m, 6 H), 1.42 (t, J=6.8 Hz, 6 H)
626	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.74 - 10.01 (m, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 3.78 (d, *J*=13.5 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J*=12.5, 5.8 Hz, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 2 H), 3.45 (dd, *J*=12.8, 4.6 Hz, 2 H), 3.11 - 3.28 (m, 2 H), 3.00 - 3.10 (m, 6 H), 2.88 (s a, 1 H), 2.55 - 2.73 (m, 5 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 1.94 - 2.32 (m, 9 H), 1.75 - 1.92 (m, 1 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
627	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (s a, 1 H), 7.95 - 8.06 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 4.78 - 4.92 (m, 3 H), 4.74 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 4.07 (s a, 1 H), 3.95 (quin, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.41 - 3.60 (m, 2 H), 3.26 - 3.40 (m, 3 H), 3.06 (s, 6 H), 2.93 (s a, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 1 H), 2.65 - 2.69 (m, 2 H), 2.54 - 2.65 (m, 3 H), 2.34 - 2.49 (m, 2 H), 1.97 - 2.16 (m, 4 H)
628	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.09 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.12 - 7.32 (m, 2 H), 4.04 - 4.25 (m, 2 H), 3.93 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.67 - 3.81 (m, 2 H), 3.59 (dd, *J*=12.8, 4.6 Hz, 1 H), 3.34 - 3.52 (m, 4 H), 3.28 (s a, 1 H), 3.01 - 3.19 (m, 8 H), 2.82 (s a, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 4 H), 2.44 (dtt, *J*=11.7, 7.8, 7.8, 4.0, 4.0 Hz, 2 H), 1.90 - 2.19 (m, 8 H)
629	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.13 - 7.36 (m, 2 H), 5.65 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 3.82 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.65 (s a, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.15 - 3.45 (m, 4 H), 3.04 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.73 - 2.87 (m, 3 H), 2.35 - 2.70 (m, 9 H), 1.94 - 2.22 (m, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
630	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 - 8.43 (m, 2 H), 7.40 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 7.35 (s a, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 3.98 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H), 3.35 (s a, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.01 - 3.18 (m, 3 H), 2.96 (t, *J*=11.9 Hz, 2 H), 2.82 (s a, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 3 H), 2.05 - 2.22 (m, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 3 H), 1.77 - 1.92 (m, 2 H), 1.67 (s a, 2 H)
631	Sal de HCl (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s a, 1 H), 9.95 (s a, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.45 - 7.68 (m, 3 H), 4.87 - 5.06 (m, 1 H), 4.53 - 4.82 (m, 1 H), 3.50 - 3.97 (m, 8 H), 3.33 - 3.45 (m, 3 H), 3.15 (s a, 2 H), 1.92 (d, *J*=13.2 Hz, 5 H), 1.73 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H), 1.51 (d, *J*=11.0 Hz, 2 H), 1.02 - 1.33 (m, 10 H)
632	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 - 7.97 (m, 2 H), 7.02 - 7.24 (m, 3 H), 4.14 (t, *J*=7.8 Hz, 4 H), 3.63 - 3.89 (m, 3 H), 3.55 (s a, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 6 H), 3.10 (s a, 2 H), 2.91 (t, *J*=12.3 Hz, 2 H), 2.27 - 2.59 (m, 8 H), 2.17 (quin, *J*=7.7 Hz, 3 H), 1.82 - 2.07 (m, 5 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
633	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 5.05 (dt, *J*=12.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.70 - 4.87 (m, 1 H), 4.19 - 4.35 (m, 2 H), 4.09 (s a, 2 H), 3.82 (s a, 2 H), 3.64 (s a, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 3 H), 2.40 (s a, 6 H), 1.87 - 2.11 (m, 6 H), 1.79 (d, *J*=13.6 Hz, 1 H), 1.58 (d, *J*=12.5 Hz, 3 H), 1.27 - 1.37 (m, 6 H)
634	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.01 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1 H), 4.72 - 4.87 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 3 H), 2.50 - 2.94 (m, 8 H), 1.85 - 2.15 (m, 9 H), 1.77 (d, *J*=12.2 Hz, 1 H), 1.48 - 1.63 (m, 2 H), 1.30 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H), 1.14 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H)
635	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.10 (s a, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.60 - 7.77 (m, 4 H), 4.98 (dt, *J*=12.4, 6.1 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 4.12 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 3.54 (s a, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.11 - 3.32 (m, 5 H), 2.83 - 3.04 (m, 2 H), 2.43 (t, *J*=13.2 Hz, 2 H), 1.81 - 2.06 (m, 8 H), 1.73 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H), 1.38 - 1.60 (m, 2 H), 1.15 - 1.29 (m, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
636	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.04 (dt, *J*=12.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.51 - 3.71 (m, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.10 - 3.23 (m, 2 H), 2.72 - 2.90 (m, 6 H), 2.48 (s a, 2 H), 1.88 - 2.10 (m, 6 H), 1.69 - 1.86 (m, 1 H), 1.42 - 1.66 (m, 3 H), 1.31 (d, *J*=5.9 Hz, 6 H)
637	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 5.07 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1 H), 4.74 - 4.86 (m, 1 H), 3.52 - 3.96 (m, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.23 (s, 2 H), 3.05 - 3.18 (m, 3 H), 2.71 - 2.86 (m, 1 H), 2.71 - 2.86 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.89 - 2.09 (m, 6 H), 1.80 (d, *J*=12.7 Hz, 1 H), 1.51 - 1.69 (m, 3 H), 1.32 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H)
638	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 3.67 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.42 (s a, 2 H), 3.10 (s a, 3 H), 2.85 - 2.97 (m, 3 H), 2.74 (s a, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.48 - 2.63 (m, 3 H), 2.38 (dtd, *J*=12.0, 8.1, 8.1, 3.7 Hz, 2 H), 1.94 - 2.13 (m, 4 H), 1.74 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 1.41 (d, *J*=5.9 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
639	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 5.07 (quin, *J*=6.1 Hz, 1 H), 4.67 - 4.90 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.28 (s a, 2 H), 2.85 (s a, 2 H), 2.62 (s a, 5 H), 2.25 (d, *J*=13.6 Hz, 2 H), 1.87 - 2.11 (m, 6 H), 1.81 (d, *J*=12.8 Hz, 1 H), 1.39 - 1.69 (m, 3 H), 1.33 (d, *J*=6.2 Hz, 6 H)
640	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (s, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 4 H), 5.07 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1 H), 4.80 (s a, 1 H), 4.36 (s a, 3 H), 4.23 (s a, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.35 (s a, 1 H), 2.36 (s a, 6 H), 1.90 - 2.10 (m, 6 H), 1.81 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 1.59 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 1.24 - 1.41 (m, 7 H)
641	(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (s, 1 H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 5.06 (dt, *J*=12.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.92 (s a, 2 H), 4.79 (s a, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.71 (s a, 6 H), 1.89 - 2.09 (m, 6 H), 1.44 - 1.86 (m, 8 H), 1.28 - 1.42 (m, 9 H)
643	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (s, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.99 - 5.10 (m, 1 H), 4.79 (s a, 1 H), 3.64 (s a, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.12 (d, *J*=11.0 Hz, 3 H), 2.75 (s, 6 H), 2.19 (d, *J*=10.0 Hz, 4 H), 1.93 - 2.08 (m, 8 H), 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 1.51 - 1.66 (m, 2 H), 1.33 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
645	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 8.02 (dd, *J*=7.8, 4.9 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.33 (s a, 2 H), 4.19 (s a, 3 H), 3.96 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.08 (d, *J*=9.3 Hz, 2 H), 3.00 (t, *J*=11.9 Hz, 2 H), 2.90 (s a, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 2.45 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 2.30 (s a, 4 H), 1.82 - 2.19 (m, 7 H)
647	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 - 8.52 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 3.96 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.55 - 3.69 (m, 6 H), 3.40 (s a, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.20 (s a, 3 H), 3.09 - 3.16 (m, 4 H), 2.98 (s a, 2 H), 2.88 (t, *J*=11.9 Hz, 2 H), 2.34 - 2.45 (m, 2 H), 1.92 - 2.21 (m, 6 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 1.70 (s a, 2 H)
648	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 7.57 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 4.02 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.81 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H), 3.29 - 3.32 (m, 4 H), 2.60 - 2.77 (m, 2 H), 2.43 - 2.58 (m, 6 H), 2.33 (s a, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 3 H), 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 1.52 - 1.67 (m, 4 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
649	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, *J*=7.7 Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.35 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H), 4.01 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.80 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H), 3.25 - 3.37 (m, 1 H), 3.03 (s, 6 H), 2.59 - 2.74 (m, 2 H), 2.42 - 2.58 (m, 6 H), 2.33 (s a, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 3 H), 1.97 - 2.13 (m, 3 H), 1.53 - 1.68 (m, 4 H)
650	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 - 8.08 (m, 2 H), 7.14 - 7.36 (m, 3 H), 4.75 - 4.87 (m, 0.5 H), 4.68 (t, *J*=4.9 Hz, 0.5 H), 4.00 (quin, *J*=8.4 Hz, 2 H), 3.72 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 2.88 - 3.02 (m, 2 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.57 - 2.67 (m, 4 H), 2.48 - 2.55 (m, 1 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 1.69 - 2.19 (m, 10 H)
651	(300 MHz, TFA) δ ppm 7.53 (s, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.24 (t, *J*=8.4 Hz, 2 H), 4.44 (d, *J*=13.3 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J*=7.8 Hz, 4 H), 4.11 (d, *J*=12.9 Hz, 2 H), 3.90 - 4.05 (m, 3 H), 3.58 - 3.88 (m, 8 H), 2.36 - 2.55 (m, 6 H), 2.28 (quin, *J*=7.8 Hz, 2 H), 2.05 - 2.21 (m, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 1.39 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
652	(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 6H), 3.05 – 2.97 (m, oculto), 2.90 (s, 6H), 2.63 (s, de impureza de $Me_2NSO_2NH_2$), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 2.47 – 2.42 (m, oculto), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 2H)
656	(400 MHz, 120 °C, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.02 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.56 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.53 – 2.38 (m, 4H), 2.12 – 1.93 (m, 5H), 1.77 – 1.65 (m, 2H)
657	(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.90 (td, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.63 (dc, *J* = 11.7, 9.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.94 (dd, *J* = 13.5, 3.1 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
658	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.31 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.72 (m, 6H), 3.54 (s, 5H), 3.01 – 2.78 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.61 – 2.49 (m, 7H), 2.38 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
659	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.33 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.97 (c, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.90 (c, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 66.7 Hz, 3H), 2.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 4H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.20 – 1.94 (m, 5H), 1.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)
660	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.74 – 8.67 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (td, *J* = 10.0, 9.3, 2.2 Hz, 4H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.01 (dd, *J* = 12.1, 8.4 Hz, 4H), 1.88 – 1.70 (m, 6H), 1.55 (qd, *J* = 12.2, 3.7 Hz, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
661	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 2.08 – 1.94 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.61 – 1.47 (m, 2H)
662	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.40 – 8.32 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 4H), 2.41 (qt, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 4H), 1.88 – 1.77 (m, 4H), 1.63 – 1.49 (m, 2H)
663	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.68 (t, 2H), 7.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.22 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (qd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 4H), 2.39 (qt, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 6H), 1.87 – 1.77 (m, 4H), 1.68 (td, *J* = 7.1, 6.3, 4.3 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
664	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.66 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 5H), 3.62 – 3.53 (m, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.71 (dc, *J* = 11.4, 8.9 Hz, 2H), 2.61 – 2.45 (m, 7H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 4H)
665	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.31 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 4H), 3.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 2H), 2.71 (dc, *J* = 11.6, 8.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 6H), 2.35 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.65 (m, 2H)
666	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.43 – 8.31 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 4H), 3.56 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 2H), 2.72 (dd, *J* = 20.0, 8.8 Hz, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 4H), 2.50 (dt, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 4H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
667	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.75 – 8.67 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (td, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.46 (ddd, *J* = 9.5, 4.3, 2.6 Hz, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (td, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H)
668	(400 MHz, piridina-d_5) δ ppm 8.64 – 8.59 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 4.08 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.32 (s, *J* = 0.6 Hz, 3H), 3.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 2H), 2.69 (pd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 2.47 (dddd, *J* = 12.1, 10.2, 7.6, 4.3 Hz, 2H), 2.20 – 1.96 (m, 4H), 1.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.51 (m, 2H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
669	^{1} RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 5.24 - 5.26 (m, 1 H), 3.98 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.33 - 3.45 (m, 5 H), 2.89 - 3.02 (m, 2 H), 2.78 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.55 - 2.69 (m, 2 H), 2.36 - 2.49 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 3 H), 1.87 - 1.99 (m, 3 H), 1.51 - 1.66 (m, 2H)
670	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.97 - 8.09 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 - 7.32 (m, 2 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 3.75 - 3.82 (m, 2 H), 3.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 5 H), 3.26 (s, 3 H), 2.87 - 3.05 (m, 2 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.91 - 2.00 (m, 3 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H)
671	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.97 (s a, 1 H), 7.93 - 8.06 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 3.98 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 4 H), 3.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 4 H), 3.34 - 3.43 (m, 5 H), 2.88 - 3.04 (m, 2 H), 2.55 - 2.66 (m, 2 H), 2.44 (dc, *J*=7.9, 4.0 Hz, 2 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 1.86 - 2.01 (m, 3 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
672	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.93 (s a, 1 H), 7.99 (dd, *J*=8.3, 4.6 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 3.98 (quin, *J*=8.2 Hz, 1 H), 3.82 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 5 H), 2.96 (t, *J*=11.9 Hz, 2 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 2.43 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 2.08 (dd, *J*=17.6, 8.6 Hz, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 3 H), 1.58 (d, *J*=11.5 Hz, 4 H)
673	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.08 (s a, 1 H), 7.95 - 8.07 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 2 H), 5.36 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 4.10 (c, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.94 - 4.04 (m, 3 H), 3.70 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 5 H), 2.87 - 3.05 (m, 4 H), 2.55 - 2.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 1.87 - 2.00 (m, 5 H), 1.41 - 1.62 (m, 4 H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
674	^{1} RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 6.01 – 6.05 (m, 1 H), 4.82 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H), 4.65 – 4.75 (m, 1 H), 4.59 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.92 – 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.35 - 3.38 (m, 2 H), 2.90 - 3.00 (m, 2 H), 2.54 – 2.66 (m, 2 H), 2.36 – 2.47 (m, 2 H), 1.84 - 2.16 (m, 5 H), 1.48 - 1.64 (m, 2H).
675	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.05 (s a, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.21 – 7.29 (m, 2 H), 5.29 – 5.36 (m, 1 H), 3.85 - 4.02 (m, 3 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.51 - 3.61 (m, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 7 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 2 H), 1.84 - 2.15 (m, 7 H), 1.49 – 1.67 (m, 4 H).
676	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.94 (s a, 1 H), 7.92 - 8.07 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 2 H), 3.92 - 4.06 (m, 3 H), 3.64 - 3.76 (m, 6 H), 3.33 - 3.44 (m, 7 H), 2.88 - 3.10 (m, 4 H), 1.20 - 2.71 (m, 18 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
677	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.94 - 8.04 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 4.21 (c, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.04 – 3.92 (m, 1 H), 3.90 – 3.85 (m, 2 H), 3.74 - 3.82 (m, 6 H), 3.22 - 3.22 (m, 7 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=6.7 Hz, 3 H).
678	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 4.21 (c, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.04 – 3.92 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 8 H), 3.46 - 3.52 (m, 4 H), 3.24 - 3.32 (m, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=6.7 Hz, 3 H).
679	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.96 (s a, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 4.21 (c, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.04 – 3.92 (m, 1 H), 3.76 - 3.82 (m, 4 H), 3.41 (s, 3 H), 3.24 - 3.31 (m, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 1.31 (t, *J*=6.7 Hz, 3 H).

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
680	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) □ppm 7.91 - 8.09 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 5.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 4.22 (c, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.99 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 4 H), 3.24 - 3.32 (m, 4 H), 2.79 (d, *J*=4.0 Hz, 3 H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H), 2.36 - 2.49 (m, 2 H), 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 1.24 - 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)
681	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 - 8.02 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 4.04 – 3.92 (m, 3 H), 3.75 - 3.82 (m, 4 H), 3.28 - 3.34 (m, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 1.94 - 2.15 (m, 3 H), 0.97 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H).
682	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.72 (s a, 1 H), 7.72 - 7.89 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.98 - 7.12 (m, 2 H), 3.67 - 3.86 (m, 3 H), 3.52 - 3.63 (m, 8 H), 3.22 - 3.35 (m, 4 H), 3.09 (s a, 4 H), 2.36 - 2.50 (m, 2 H), 2.23 (dd, *J*=7.7, 4.3 Hz, 2 H), 1.72 - 1.99 (m, 3 H), 0.78 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)

Número de Comp.	Datos de RMN ^{1}H
683	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92 (s, 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 2 H), 4.80 (s a, 2 H), 3.74 - 4.02 (m, 8 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 6 H), 3.22 - 3.32 (m, 4 H), 2.54 - 2.72 (m, 1 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 1.88 - 2.18 (m, 2 H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H)
684	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.92 (s a, 1 H), 7.93 - 8.07 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 5.25 - 5.35 (m, 1 H), 3.92 - 4.06 (m, 3 H), 3.72 - 3.85 (m, 2 H), 3.18 - 3.36 (m, 2 H), 2.79 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 2H), 1.89 - 2.19 (m, 4 H), 1.59 (s a, 4 H), 0.99 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H)
686	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.30 (s a, 1 H), 8.17 - 8.34 (m, 2 H), 8.01 (dd, *J*=8.7, 4.8 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 6.78 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1 H), 5.94 (s a, 2 H), 3.95 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J*=12.2 Hz, 2 H), 3.29 - 3.42 (m, 5 H), 2.91 (t, *J*=12.0 Hz, 2 H), 2.53 - 2.67 (m, 2 H), 2.42 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 1.49 - 1.69 (m, 3 H)

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

ENSAYOS CELULARES

Medición de la expresión de CFTR en superficie celular de CFTR- ΔF508 usando células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter®

El ensayo de células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® (DiscoveRx) mide la expresión de CFTR-ΔF508 en la membrana plasmática. CFTR-ΔF508 tiene un defecto en el plegamiento que lleva a la ausencia de proteína en la membrana plasmática. Este ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la expresión de CFTR-ΔF508 en la membrana plasmática. La CFTR-ΔF508 se marca con un péptido ProLink™ que se puede complementar con la proteína aceptora de enzima expresada en la membrana plasmática (EA-EM). Cuando tanto el ProLink™ como el aceptor EA-MEM están en estrecha proximidad, es decir, ambos se localizan en la membrana plasmática; se forma una enzima funcional cuya actividad se puede medir. La cantidad de CFTR-ΔF508 que se puede rescatar a la membrana plasmática se correlaciona con la cantidad de enzima funcional que se puede medir.

Existen varias maneras de medir la capacidad de los compuestos para rescatar CFTR-ΔF508 a la membrana plasmática; o bien se evalúan en sí los compuestos y se mide el impacto sobre los niveles de membrana plasmática o bien se evalúan los compuestos en combinación con un co-corrector, es decir, un compuesto que rescata CFTR-ΔF508 a la membrana plasmática pero el rescate se puede potenciar mediante la adición de compuestos debido a un modo de acción complementario.

Actividad de compuestos en combinación con co-corrector:

Para este fin, las células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® (DiscoveRx; hechas a medida) se cultivaron en medio de cultivo de células U2OS AssayComplete™ (DiscoveRx; 92-0018GK3) como las instrucciones del fabricante. Para el ensayo del compuesto, se cultivaron las células en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) a cinco mil células/pocillo en 25 µl de reactivo 5 para cultivo celular en placa AssayComplete™ (DiscoveRx; 93-0563R5A) y se incubó toda la noche a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día dos, se añadieron a las células 5 µl de compuestos de ensayo diluidos en reactivo 5 para cultivo celular en placa con una concentración final de dimetil sulfóxido (DMSO) del 0.1 %. Con el fin de medir la sinergia con un co-corrector (ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico), se añadieron 3 µM de co-corrector junto con los compuestos de ensayo. Todas las placas celulares contenían 3 µM de co-corrector o DMSO como controles positivos y negativos, respectivamente. Las células se incubaron con compuestos durante veinte o veinticuatro horas a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día tres, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante treinta minutos y después se añadieron 15 µl de sustrato (kit de detección Flash de PathHunter®, DiscoveRx; 93-0247) por pocillo. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, la señal de luminiscencia se midió en un lector de placas (Envision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores

porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Actividad de compuestos para su capacidad correctora intrínseca:

Para este fin las células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® (DiscoveRx; hechas a medida, tal como se describe anteriormente) se cultivaron en medio de cultivo de células U2OS AssayComplete™ (DiscoveRx; 92-0018GK3) como en las instrucciones del fabricante. Para el ensayo del compuesto, se cultivaron las células en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) a cinco mil células/pocillo en 25 µl de reactivo 5 para cultivo celular en placa AssayComplete™ (DiscoveRx; 93-0563R5A) y se incubó toda la noche a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día dos, se añadieron 5 µl de compuestos de ensayo en reactivo 5 para cultivo celular en placa a las células con una concentración final de DMSO del 0.1 %. Todas las placas celulares contenían 3 µM de corrector (ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) o DMSO como controles positivo o negativo, respectivamente. Las células se incubaron con compuestos durante veinte o veinticuatro horas a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día tres, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante treinta minutos y después se añadieron 15 µl de sustrato (kit de detección Flash de PathHunter®, DiscoveRx; 93-0247) por pocillo. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, la señal de luminiscencia se midió en un lector de placas

(Envision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Actividad de compuestos en presencia de suero humano

Para evaluar el impacto de la unión a proteínas del plasma de los compuestos sobre su actividad biológica, se ejecutó el ensayo U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® en presencia de suero humano al 40 % (Sigma; H4522). Para este fin, las células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® (DiscoveRx; hechas a medida) se cultivaron en medio de cultivo de células U2OS AssayComplete™ (DiscoveRx; 92-0018GK3) como las instrucciones del fabricante. Para el ensayo del compuesto, se cultivaron las células en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) a cinco mil células/pocillo en 25 µl de reactivo 5 para cultivo celular en placa AssayComplete™ (DiscoveRx; 93-0563R5A) que contiene el 40 % del suero humano y se incubó toda la noche a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día dos, se añadieron 5 µl de compuestos de ensayo en reactivo 5 para cultivo celular en placa a las células con una concentración final de DMSO del 0.1 %. Todas las placas celulares contenían 3µM de corrector (ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) o DMSO como controles positivos y negativos, respectivamente. Las células se incubaron con compuestos durante veinte o veinticuatro horas a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día tres, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante treinta

minutos, y después se añadieron 15 µl de sustrato (kit de detección Flash de PathHunter® DiscoveRx; 93-0247) por pocillo. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, la señal de luminiscencia se midió en un lector de placas (Envision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Actividad de compuestos en presencia de suero humano

Para evaluar el impacto de la unión a proteínas del plasma de los compuestos sobre su actividad biológica, se ejecutó el ensayo U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® en presencia de suero humano al 40 % (Sigma; H4522). Para este fin, las células U2OS CFTR-ΔF508 de PathHunter® (DiscoveRx; hechas a medida) se cultivaron en medio de cultivo de células U2OS AssayComplete™ (DiscoveRx; 92-0018GK3) como las instrucciones del fabricante. Para el ensayo del compuesto, se cultivaron las células en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) a cinco mil células/pocillo en 25 µl de reactivo 5 para cultivo celular en placa AssayComplete™ (DiscoveRx; 93-0563R5A) y se incubó toda la noche a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día dos, el medio se reemplazó con 25 µl de medio de la interfase aire-líquido de células epiteliales de las vías aéreas primarias humanas o medio ALI (por las siglas del inglés *air-liquid interface*), una mezcla a 50:50 de DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco, Invitrogen; 41966-029) y medio basal LHC (Invitrogen; 12677-019) con aditivos tal como se describe en la Tabla XVII) y que

contiene suero humano al 40 %. Una hora más tarde, se añadieron 5 µl de compuestos de ensayo diluidos en medio ALI a las células con una concentración final de DMSO del 0.1 %. Todas las placas celulares contenían 3 µM de corrector (ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) o DMSO como controles positivo y negativo, respectivamente. Las células se incubaron con compuestos durante veinte o veinticuatro horas a 37 °C con el 5 % de CO_2. En el día tres, las placas se colocaron a temperatura ambiente durante treinta minutos y después se lavaron dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) seguido por la adición de 15 µl de sustrato (kit de detección Flash PathHunter® DiscoveRx; 93-0247) por pocillo. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, la señal de luminiscencia se midió en un lector de placas (Envision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Tabla XVII.

Ingrediente	**Concentración final en el medio**	**Proveedor**	**N.º de cat**
BSA	0.5 mg/ml	Sigma	A7638
extracto de hipófisis bovina	10 µg/ml	Sigma	P1476
Insulina	0.87 µM	Sigma	I9278

transferrina	0.125 µM	Sigma	T0665
hidrocortisona	0.21 µM	Sigma	H0396
triiodotironina	0.01 µM	Sigma	T6397
Epinefrina	0.01 µM	Sigma	E4250
factor de crecimiento epidérmico	5 ng/ml	Invitrogen	PHG0313
Ácido all-trans retinoico	5×10^{-8} M	Sigma	R-2625
o-Fosfoetanolamina	0.5 µM	Sigma	P-0503
etanolamina	0.5 µM	Sigma	E0135
sulfato de zinc ($ZnSO4 \cdot 7H2O$)	3.0 µM	Sigma	Z0251
pen/strep	100 U/ml	Sigma	15140-122
sulfato ferroso	1.5×10^{-6} M	Sigma	F8048
hexahidrato de cloruro de magnesio	6 × 10–4	Sigma	M2670
dihidrato de cloruro de calcio	1.1×10^{-4} M	Fluka	21097
Elementos traza:			
selenito de sodio	30 nM	Sigma	S5261
tetrahidrato de cloruro de manganeso	1 nM	Sigma	M8054
nonahidrato de metasilicato de sodio	500 nM	Sigma	S5904
tetrahidrato de molibdato de amonio	1 nM	Sigma	M1019

metavanadato de amonio	5 nM	Sigma	398128
hexahidrato de sulfato de níquel (II)	1 nM	Fluka (Sigma)	72280 (N4882)
dihidrato de cloruro de estaño (II)	0.5 nM	Sigma	243523

Medición de los niveles de CFTR en superficie celular usando células CFBE que expresan ΔF508-CFTR marcadas con HRP

El ensayo de células ΔF508-CFTR marcadas con HRP mide la expresión de CFTR-ΔF508 en la membrana plasmática. CFTR-ΔF508 tiene un defecto en el plegamiento que lleva a la ausencia de proteína en la membrana plasmática. Este ensayo se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar la expresión de CFTR-ΔF508 en la membrana plasmática. La CFTR-ΔF508 está marcada con HRP (enzima peroxidasa de rábano picante) en el ECL4 (bucle extracelular 4) de la CFTR (Phuan, P.-W. *et al.* Synergy-based small-molecule screen using a human lung epithelial cell line yields ΔF508-CFTR correctors that augment VX-809 maximal efficacy. *Mol. Pharmacol.* 86, 42–51 (2014)). Cuando la ΔF508-CFTR marcada con HRP está presente en la membrana plasmática, se puede medir la actividad de la enzima HRP. La cantidad de CFTR-ΔF508 que se puede rescatar a la membrana plasmática se correlaciona con la cantidad de enzima funcional que se puede medir.

Existen varias maneras de medir la capacidad de los compuestos para rescatar CFTR-ΔF508 a la membrana plasmática; o

bien se evalúan en sí los compuestos y se mide el impacto sobre los niveles de membrana plasmática o bien se evalúan los compuestos en combinación con un co-corrector, es decir, un compuesto que rescata CFTR-ΔF508 a la membrana plasmática pero el rescate se puede potenciar mediante la adición de compuestos debido a un modo de acción complementario.

Actividad de compuestos en combinación con co-corrector:

Para este fin, las células CFBE41o− que expresan ΔF508-CFTR-HRP inducible por doxiciclina (obtenidas de Gergely Lukacs, McGill University) se mantuvieron en MEM (Medio Esencial Mínimo, Gibco; 31095) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclone; SV30160.03) en selección de puromicina (3 µg/ml) y G418 (0.2 mg/ml). Para el ensayo del compuesto, las células se cultivaron a 4000 células/pocillo en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) en 50 µl de medio que contiene 0.5 µg/ml de doxiciclina y se incubaron durante 68 horas a 37 °C, con CO_2 al 5 %. En el día cuatro, se añadieron 10 µl de compuestos de ensayo diluidos en PBS (solución salina tamponada con fosfato) a las placas a una concentración final de DMSO del 0.1 %. Con el fin de medir la sinergia con un co-corrector, se añadieron 3 µM de co-corrector (ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) junto con los compuestos de ensayo. Todas las placas del compuesto contenían controles negativos (DMSO) y controles positivos (co-corrector 3 µM). Las placas celulares se incubaron a

33 °C, con CO_2 al 5 % durante 20 horas. En el día cinco, las células se lavaron cinco veces con solución salina tamponada con fosfato, y la actividad de HRP se ensayó mediante la adición de 50 µl/pocillo de sustrato de HRP (Sustrato quimioluminiscente West Pico SuperSignal™, Thermo Scientific; 34080). Después de la incubación durante 15 minutos en la oscuridad, la quimioluminiscencia se midió usando un lector de placa (EnVision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Tabla XVIII. CE_{50} ejemplar medida mediante niveles de CFTR en superficie celular usando células CFBE que expresan ΔF508-CFTR marcadas con HRP en presencia de un co-corrector.

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
1	297.2	1186
2	431.5	1122
4	405.8	297.9
5	362.75	371.75
6	387.1	510.7
7	420.63	554.03
8	441.85	853.8
9	335	505.05
10	606.5	442.65
11	381.33	455.35
12	364.15	713.8
13	341.75	1471
14	335.6	1368
15	346.15	852.15
16	649.9	458.65
17	320	1120

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
18	217.8	1110
19	304.05	1632.5
20	417.5	545.9
21	440.1	525.3
22	371.55	502.6
23	468.85	573.35
24	380.5	743.95
25	437.17	640.17
26	449.7	1548
27	365.2	714
28	354.45	942.15
29	591.4	823.7
30	580.97	215.37
31	423.27	203.8
32	526	234
33	315.6	470.95
34	462.55	355.9
35	509.7	348.4
36	572.93	245.77
37	457.25	1163.1
38	447.7	581.23

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
39	378.63	507.77
40	373.43	422.67
41	253.3	1141
42	226.3	378.5
43	627	289.4
44	412.63	276.27
45	438.4	202.94
46	643.27	445.83
47	408.77	1604.3
48	417.8	1152.5
49	338	1996.7
50	300	1075.5
51	420.67	311.5
52	257.85	992.4
53	572.78	647.2
54	593.12	463.62
55	341.65	1047.4
56	336.75	838.1
57	440	657.2
58	352.5	421.8
59	534.8	482.5

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
60	323.63	351.47
61	415.3	506.2
62	631.2	531.8
63	368.48	285.56
64	362.45	443.65
65	332.05	463.55
66	332.85	6670
67	371.62	241.18
68	456.6	847.1
69	362.03	403.63
70	342.85	409.6
71	447.8	263.55
72	400.9	5611
73	423.35	490.05
74	424.82	357.1
75	387.16	290.54
76	581.37	632.67
77	449.85	831.2
78	520.7	660.5
79	501.6	555
80	457.5	389.5

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
81	646.44	253.16
82	535.93	383.03
83	567.7	424.5
84	468.2	408.1
85	570.16	232.1
86	489.56	255.04
87	623.62	456.46
88	546.2	412.73
89	609.48	396.26
90	384.95	388.85
91	619.45	890.95
92	367.67	278.4
93	456.5	270.4
94	421.53	341.9
95	611.7	649.15
96	707.5	473.05
97	692.82	277.25
98	360.15	393.3
99	601.15	336.8
100	340.6	3221
101	455.4	409.2

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
102	458.75	536.55
103	501.03	409.03
104	411.33	344.37
105	457.85	698.9
106	348.1	393.95
107	219.4	3340
108	428.3	509.45
109	571.3	634.1
110	665.7	336.37
111	596.8	377.83
112	472.8	884.2
113	455.63	235.17
114	277.45	951.6
115	389.6	664.65
116	438.37	630.5
117	417.92	200
118	469	280
119	389.93	331.37
120	351.03	347.9
121	368.6	281.8
122	405.9	280.57

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
123	365.8	238.9
124	447.23	312.03
125	520.33	463.17
126	487.53	322.17
127	449.1	251.85
128	529.57	251.93
129	307.3	790.25
130	496.9	540.3
131	465.1	580.65
132	417.2	881.65
133	417.7	335.87
134	435.8	236.8
135	512.9	373.43
136	428.1	72.26
137	339.7	638.35
138	433.83	235.77
139	335.5	764.83
140	377.9	380.65
141	414.63	221.37
142	376.93	78.407
143	217.8	833.55

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
144	674.7	242.99
145	271.43	636.17
146	357.55	96.872
147	363.93	99.92
148	448.03	169.85
149	299.95	259.05
150	380.65	318.29
151	387.15	108.87
152	409.9	107.85
153	290.05	130.35
154	447.85	203.45
155	555.45	229.66
156	636.47	360.2
157	542.17	358.74
158	512.45	266.75
159	270.3	483.27
160	490.4	201.8
161	574.1	354.83
162	331.53	304.16
163	342.3	111.91
164	492.45	387.6

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
165	534.2	884.65
166	408.53	309.97
167	429.4	81.765
168	581.55	409.8
169	519.3	284.36
170	425.6	721.7
171	289.23	312.2
172	462.4	207.07
173	183.2	432.9
174	545	468.45
175	461.1	200.23
176	390.43	208.64
177	263.9	385.45
178	381.73	231.52
179	248.85	405.85
180	290.53	300.17
181	357.93	435.4
182	397.6	258.1
183	498.57	213.78
184	282.7	574.4
185	546.7	145.09

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
186	381.87	530.53
187	308.87	69.253
188	405.37	159.6
189	409.6	236.27
190	502.4	1240.4
191	317.93	161.26
192	254.6	865.7
193	341.37	589.17
194	427.45	370.65
195	387.47	191.69
196	387.1	231.43
197	390.8	193.94
198	321.57	465.7
199	304.63	316.4
200	318.27	94.83
201	379.9	292.47
202	299.4	254.83
203	224.63	328.1
204	288.6	490.35
205	416.4	856
206	387.03	890.4
207	284.87	174.71
208	419.15	363.65
209	393.6	230.87
210	390.57	173.74
211	288.3	292.9
212	290.43	324.03
213	469.6	336.5
214	250.55	383.85
215	569.35	47.87
216	456.1	299.5
217	418.27	257.13
218	476.9	238.67
219	524.4	230.26
220	389.9	207.87
221	492.2	77.24
222	247.3	1788.2
223	438.2	371
224	453.1	482
225	427.95	578.55
226	392.95	386.1
227	378.2	307.3

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
228	395.1	334.9
229	418.65	366.1
230	440.1	179.98
231	329.9	518.2
232	199.75	1726.5
233	206.57	1925.3
234	128.3	>10000
235	257.55	2485
236	497.5	93.19
237	264.05	222.18
238	347.55	218.6
239	431.55	1235.2
240	312.8	138.7
241	488.15	82.165
242	459.15	202.77
243	204.1	3330
244	290.6	413.5
245	460	693.6
246	331.65	77.25
247	281.7	220.67

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
248	450.6	221.44
249	468.15	231.26
250	440.4	372
251	488.7	367
252	310.75	1691
253	454.4	250.85
254	312.1	370
255	365.8	3330
256	508.63	147.3
257	451.25	74.3
258	127.1	>10000
260	664.07	129.88
261	129.3	>10000
262	420.17	523.02
263	475.45	403.78
264	478.6	3330
265	427.8	2138
266	328.87	230.63
267	433	57.095

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
268	122.05	>10000
269	275.45	97.25
270	327.9	730.83
271	260.47	1016.5
272	451.2	43.33
273	344.05	111.1
274	300	398.1
275	269.85	138
276	417.25	42.905
277	355.4	127.1
278	388.5	88.315
279	530.6	227.4
280	323.37	1010.2
281	398.47	242.33
282	379.95	89.015
283	326.85	265.5
284	348.7	219.8
285	327.57	246
286	500.55	158.6
287	450.9	128.29
288	566.4	74.34
289	366.4	3330
290	382.2	535.7
291	420.07	590.9
292	422.55	564.7
293	317.1	479.7
294	548.45	22.065
295	298.07	697.2
296	329.13	167.8
297	423.43	77.2
298	481.2	81.025
299	267.2	2514.5
300	266.55	109.26
301	376.6	1136.4
302	401.45	1799.6
303	339.95	834.25
304	507	56.145
305	267	2443
306	321.1	82.395
307	299.25	1278.8
308	328.85	2492.5

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
309	303.6	224.05
310	251.5	923.65
311	241.35	1060.6
312	291.5	1882.5
313	319.75	1749
314	375.8	693.1
315	315.5	101.55
316	555.55	24.4
317	450.35	48.825
318	359.5	184.25
319	232	979.57
320	590.6	82.663
321	314.37	496.53
322	342.75	61.415
323	292.85	372.05
324	259.7	1635.4
325	309.8	152.6
326	325.3	729.7
327	433.9	99.9
328	554.2	185.7
329	318.4	777.1

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
330	285.4	124.3
331	546.05	38.185
332	448.25	624.3
336	232.42	282.15
337	532.3	30.55
338	344.25	945.55
339	295.5	402.1
340	319.2	785.8
341	165.4	3330
342	336.5	207.1
343	356.9	566.3
344	374.5	1061
345	301.1	222.8
346	375.1	253.45
347	301.15	54.26
348	468.65	723.5
349	327.9	424.45
350	274.6	286.95
351	232.5	81.07
352	158.4	2778
353	193.45	346.44

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
354	351	232.2
355	278.4	377.1
356	372	48.27
357	229.8	129.5
358	242.33	89.854
359	236.25	298.9
360	182.8	100.72
361	204.1	181.2
362	195.75	413.8
363	415.8	116.2
364	575	553
365	469.95	271.05
366	443.7	82.67
367	526.17	81.56
368	350.23	361
369	444	105.88
370	343.2	691.05
371	271.9	1926.5
372	615.7	2560
373	580.5	85.76
374	426.05	195.67

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
375	546.75	241.45
376	496.8	51.61
377	485.55	102.74
378	318.6	657.55
379	440.55	61.09
380	309.17	127.16
381	432.09	155.99
382	500.01	158.29
383	412.20	94.26
384	391.35	1443
385	393.53	64
386	385.05	684.75
387	168.9	160.7
388	364.5	195.93
389	305.1	297.3
390	350.17	139.8
391	441.15	85.535
392	421.4	138.66
393	533.65	20.77
394	366.87	47.877
395	327.95	126.69

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
396	385.8	55.037
397	381.8	48.963
398	324.03	73.623
399	388.77	44.157
400	365.43	156.83
401	595.1	61.98
402	471.42	116.35
403	507.35	25.628
404	370	125.8
405	326.9	101.86
406	311.35	181.65
407	494.15	124.02
408	466.58	199.45
409	481.1	108.14
410	529.58	82.442
411	505	478.2
412	436.4	200.6
413	455.9	90.59
414	508.3	158.6
415	598	69.31
416	458.65	64.97

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
417	539.75	91.905
418	512.9	220.8
419	505.65	277.1
420	486.65	209.2
421	512.9	124.75
422	434.33	204.27
423	376.85	108.84
424	453.88	92.203
425	462.85	166.45
426	385.3	82.03
427	419.5	162.5
428	434.7	77.27
429	422.8	205.15
430	383.7	89.87
431	568.8	47.003
432	514.83	65.943
433	563.8	49.01
434	470.37	59.51
435	474.8	82.825
436	568.6	71.07
437	563.64	155.81

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
438	541.5	380.5
439	374.6	381
440	543.55	55.44
441	393.27	196.47
442	342	1110
443	332.5	183.9
444	361.3	235.1
445	671.25	59.11
446	669.9	77.435
447	543.1	64.69
448	431.1	180.75
AC07	466.9	76.57
450	443.25	246.25
451	391	2102
452	478.25	941.8
453	385.1	319
454	430.2	639.4
456	457.7	93.273
457	508	139.41
458	282.8	920.4
459	388.87	96.053

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
460	306.75	505.05
461	364.1	177.2
462	495.1	106.85
463	490.6	194.5
464	423.3	170.38
465	293.15	360.35
466	522.47	64.097
467	229.15	270.35
468	443.05	524.2
469	469.4	125.4
470	485.5	114.8
471	446.07	122.4
472	399.79	249.47
473	370.7	43.935
474	390.2	524.45
475	289.95	112.32
476	355.65	151
477	536.7	34.725
478	476.7	126.64
479	524.1	108.95
480	545.77	87.11

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
481	285.65	154.25
482	436.4	61.63
483	438.2	56.15
484	485.6	142.1
485	399.1	90.217
486	569	180.5
487	404.63	68.97
488	488.15	682.55
489	280	241.2
490	303.9	692.6
491	490.9	487.8
492	483.4	43.91
493	480.78	94.585
494	551.8	37.085
495	469.08	66.152
496	374.65	242.9
497	378.25	287.65
498	456.3	95.12
499	439.6	71.165
500	330.05	84.215
501	403.55	124.3

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
502	383.8	176.9
503	433.2	404.7
504	404.8	210.05
505	389	54.11
506	308.95	941.25
507	580.4	95.4
508	448.8	90.31
509	527.9	118.4
510	428.8	170.9
511	432.95	78.94
512	415.25	65.265
513	476.3	66.74
514	540.3	97.07
515	479.2	52.88
516	545.3	56.56
517	520.08	75.79
518	189.55	3125.5
519	252.3	1023.3
520	207.1	923.7
521	217.3	711.5
522	525.66	79.788

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
523	451.33	100.04
524	398.75	307.55
525	460.3	73.968
526	472.58	106.56
527	500	53.775
528	357.9	834.45
529	444.13	22.557
530	464.6	22.955
531	349.65	63.465
532	342.83	472.67
533	322.45	220.95
534	289.35	344.1
535	670.35	1251.9
536	341.15	280.1
537	417.1	50.845
538	427.95	357.55
539	429.3	38.63
540	443.3	102.59
541	457.2	114.95
542	320.3	216.1
543	336.1	139.25

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
544	344.9	1996.4
545	318.7	1905.4
546	335.3	181.9
547	372.95	348.5
548	556.9	553.5
549	476.35	180.4
550	605.45	173.15
551	403.1	382.3
552	364.2	130.43
553	494.3	233.25
554	481	56.86
555	432.55	104.12
556	595.8	136.2
557	474.4	116.35
558	571.35	106.46
559	291.03	154.3
560	544.45	66.1
561	509.4	43.023
562	589.55	77.645
563	542.9	111.13
564	587.4	40.75

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
565	637.53	69.86
566	708.8	400.42
567	539.8	56.343
568	461	46.295
569	436.13	88.907
570	412.9	208.3
571	487.9	77.77
572	412.9	225.1
573	467.57	58.533
574	283.3	541.9
575	361.3	87.8
576	443.5	54.673
577	379.3	104.7
578	462.3	107.6
579	420.5	318.8
580	387.45	52.425
581	191.3	760.8
582	245.15	271.05
583	480.15	47.595
584	337.55	272.35
585	509.7	247.75

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
586	618.65	37.12
587	504.6	398.2
588	571.2	29
589	422.95	148
590	487.9	31.395
591	384	1592
592	518.55	56.8
593	366.7	193.7
594	308.05	181.45
595	231.9	1430
596	304.8	1908
597	433.93	110.63
598	153.9	10000
599	285.2	269.7
600	326.1	1618
601	273.9	625
602	359.1	581.4
603	344.65	156.3
604	268.3	300
605	395.8	723
606	513.7	468.6

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
607	484.3	667.1
608	365.7	54.765
609	414.2	108.91
610	375.5	118.72
611	236.7	2620
612	320.8	3330
613	152.9	10000
614	381.35	170.65
615	450.85	130
616	341.15	294.35
617	324.25	978.45
618	295.9	702.35
619	277.25	374.7
621	348.55	76.95
622	251.25	308.6
623	424.77	55.623
624	274.15	549.2
625	353.87	125.87
626	418.4	111.06
627	348.57	24.793
628	477.32	131.66

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
629	546.75	266.92
630	593.42	374.58
631	352.63	2986.2
632	466.83	153.9
633	400.44	206.9
634	439.44	78.79
635	449.25	73.852
636	388.85	434.18
637	413.4	971.25
638	606.08	95.005
639	464.55	74.532
640	416.48	107.31
641	443.12	46.265
642	430.9	97.285
643	445.25	496.82
644	529.95	160.16
645	384.37	244.21
646	447.9	259.12
647	337.07	112.2
648	288.85	110.15
649	231.7	152.35

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
650	592.45	96.375
651	532.4	127.6
652	499.65	24.855
654	347.6	114.46
656	289.68	71.475
657	270.75	196.82
658	270.6	148.53
659	290.95	130.45
660	172.1	235.5
661	227.45	135.34
662	346.65	104.39

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
663	206.5	102.86
664	230.48	172.5
665	271.8	100.86
666	266.6	121.58
667	225.5	85.485
668	307.4	257.2
669	394	244.4
670	477.6	191.3
671	346.1	107
672	422.4	127.3

Actividad de compuestos para su capacidad correctora intrínseca:

Para este fin, las células CFBE41o− que expresan ΔF508-CFTR-HRP inducible por doxiciclina (obtenidas de Gergely Lukacs, McGill University) se mantuvieron en MEM (Gibco; 31095) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclone; SV30160.03) en selección de puromicina (3 µg/ml) y G418 (0.2 mg/ml). Para el ensayo del compuesto, las células se cultivaron a 4000 células/pocillo en placas blancas de 384 pocillos (Greiner; 781080) en 50 ml de medio que contiene 0.5 µg/ml de doxiciclina y se incubó durante 68 horas a 37 °C, con CO_2 al 5 %. En el día cuatro, se

añadieron 10 µl de compuestos de ensayo diluidos en PBS a las placas a una concentración final de DMSO del 0.1 %. Todas las placas del compuesto contenían controles negativos (DMSO) y controles positivos (3 µM de corrector, ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico). Las placas celulares se incubaron a 33 °C, con CO_2 al 5 % durante 20 horas. En el día cinco, las células se lavaron cinco veces con solución salina tamponada con fosfato, y la actividad de HRP se ensayó mediante la adición de 50 µl/pocillo de sustrato de HRP (Sustrato quimioluminiscente West Pico SuperSignal™, Thermo Scientific; 34080). Tras la incubación durante 15 minutos en la oscuridad, la quimioluminiscencia se midió usando un lector de placa (EnVision®, Perkin Elmer). Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Tabla XIX. CE_{50} ejemplar medida mediante niveles de CFTR en superficie celular usando células CFBE que expresan ΔF508-CFTR marcadas con HRP.

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)	N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
1	138.85	1628.9	5	184.6	476.6
2	226.75	1867	6	232.1	808.3
3	53.08	3340	7	245	636
4	246.7	838.35	8	270.6	899.55

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
9	143.05	785.9
10	418.25	572.5
11	164.7	556.52
12	161.15	1072.5
13	153.85	2361
14	148.9	1429.5
15	151.65	1192.5
16	469.75	543.05
17	140.75	1225.5
18	64.675	2267
19	140.85	2652.5
20	210.3	669.15
21	264.25	685.3
22	161.5	731.65
23	287.3	883.5
24	193.75	887.75
25	247.23	996.8
26	202.25	1847.5
27	145.5	1219
28	149.7	1218
29	328.4	645.05
30	369.93	436.27

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
31	203.4	318.2
32	277.65	372.25
33	109	2578.5
34	292.95	610.75
35	265.23	542.1
36	384.57	415.9
37	222.85	1662
38	182	849.97
39	143.4	838.2
40	147.1	450.97
41	52.497	816.53
42	45.225	2123
43	379.67	299.47
44	203.87	404.4
45	210.97	326.73
46	457.3	706.07
47	169.73	1862
48	160.9	1195.9
49	115.3	2566.7
50	109.8	1683.5
51	172.4	456.57
52	75.755	1153

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
53	376.8	671.1
54	386.92	779.92
55	126.75	1220.2
56	122.1	1177
57	219.65	1024.5
58	196.2	756.33
59	317.3	777.47
60	160.43	394.4
61	184.35	1003
62	350.85	595.75
63	179.68	548.28
64	152.75	935.35
65	162.33	1532.5
66	142.65	1861.4
67	181.96	361.86
68	253.3	1079
69	182.08	631.68
70	167.8	621.35
71	260.66	350
72	232.5	2226.5
73	254.1	657.45
74	253.38	549.12

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
75	225.82	489.92
76	430.87	528.07
77	296.45	639
78	333.2	1878.3
79	280.9	1227
80	258.38	436.18
81	495.8	384.52
82	366.27	472.07
83	391.5	547.1
84	311.7	659.8
85	426.04	420.84
86	329.92	637.3
87	422.84	408.78
88	389.73	474.4
89	422.78	645.7
90	163.75	485.6
91	388.15	381.7
92	175.77	552.8
93	224.23	501.2
94	193.5	614.33
95	355.6	837.85
96	406.6	366.9

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
97	444.85	399.2
98	154	555.55
99	414.8	409.65
100	113	2475
101	254.85	838.65
102	233.9	897.2
103	263.8	535.87
104	239.6	496.9
105	258.1	908.4
106	162.75	525.9
107	64.54	3340
108	218.05	560.55
109	381.05	612.85
110	451.8	358.13
111	411.63	444.3
112	254.85	699.5
113	262.33	464.4
114	130.85	1136
115	216.05	1050
116	295.57	957.23
117	281.88	332.78
118	289.93	397.63

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
119	188.53	519.5
120	169.2	553.7
121	159.13	652.53
122	184.53	469.67
123	153.8	428.27
124	288.1	544.77
125	369.87	988.13
126	309.17	597.03
127	301.45	517.9
128	357.47	515.83
129	187.5	1326.5
130	318.25	541.35
131	314.35	429.85
132	244	1270.5
133	222.33	412.87
134	229.87	465.2
135	299.63	695.8
136	262.38	154.65
137	131.8	1173.2
138	252.9	333.73
139	163.83	806.07
140	210.3	733.5

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
141	233.07	287.2
142	203.17	254.9
143	107.15	1110
144	531.6	416.52
145	112.03	1039.4
146	201.23	356.08
147	176.47	358.63
148	273.33	547.73
149	122.3	385.75
150	220.98	576.45
151	228.95	346.65
152	242.35	357.15
153	146.7	354.95
154	275.65	532.9
155	439.5	454.35
156	411	438.63
157	327.8	460.03
158	359.1	622
159	103.02	661.2
160	285.57	309.47
161	406.4	729.53
162	169	445.43

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
163	175.4	441.8
164	295.25	594.45
165	373.95	1781
166	235.2	439.43
167	260.6	313.35
168	399.2	338.2
169	344.25	426.22
170	213.5	974.85
171	143.4	787.07
172	280.03	329.77
173	51.395	412.4
174	347.9	753.6
175	270.5	337.5
176	190.4	337.3
177	99.405	829.6
178	202.8	346.9
179	89.165	878.85
180	129.5	570.07
181	137.73	397.87
182	207.57	501.43
183	302	389.5
184	95.405	719.25

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
185	331.6	241.45
186	209.57	616.13
187	160	223.43
188	214.93	274.5
189	236.2	420.6
190	284.8	966.55
191	161.23	305.6
192	81.49	1135
193	175.23	1067.5
194	213.75	744.5
195	225.2	369.7
196	188.47	339.43
197	220.2	397
198	135.73	632.97
199	142.6	481.47
200	163.43	315.7
201	200.8	402.17
202	147.23	595.43
203	82.59	1015.5
204	117.6	977.95
205	208.5	955.55
206	169.03	1396.1

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
207	141.93	339.73
208	190.55	402.45
209	247.6	380.97
210	205.57	285.6
211	114.4	608.15
212	114.63	620.9
213	267.5	546.25
214	103.6	1010.8
215	374.57	274.4
216	275.67	765.67
217	246.77	458.47
218	268.37	390.4
219	381.1	764.1
220	202.5	347.9
221	322.15	420.05
222	65.685	1423.2
223	258.95	469.5
224	228.8	544.2
225	215.35	456.25
226	206.7	445.05
227	216.8	448.6
228	217.9	489.9

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
229	174.2	414.1
230	243.75	406.1
231	162.9	939.25
232	71.64	1678
233	58.34	2438
234	17.89	>10000
235	102.76	3271
236	309.83	316.47
237	120	453.2
238	159.83	600.57
239	184.6	999.25
240	176.67	376.63
241	261.93	366.43
242	242.1	282.83
243	78.11	3340
244	182.7	381.2
245	228	495.1
246	112.1	371
247	126.8	460
248	234.6	371
249	187.6	371
250	232.7	514

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
251	273.3	634
252	115.2	396.5
253	174.6	675.6
254	117.5	399.8
255	122.3	1881
256	331.85	220.65
257	272.4	370
258	8.829	>10000
260	473.35	1868.6
261	26.85	>10000
262	232.07	597.87
263	260.1	444.83
264	242.5	969.2
265	240.8	3330
266	161.5	332
267	274.8	171.6
268	5.213	>10000
269	120.6	246.4
270	161.5	1493
271	63.905	1952
272	268.2	96.55
273	182.4	562.4

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
274	159.05	842.5
275	138.8	467.7
276	356.7	779.3
277	155.4	251.1
278	233.7	119.5
279	308.4	533.7
280	121.9	1007
281	230.15	456.5
282	127.8	129.3
283	141.2	477
284	154.4	275.7
285	125.5	293.8
286	264	326.8
287	204.9	183.2
290	200.4	617.4
291	219.5	3330
292	217.9	1057
293	113.3	622.2
294	319.6	62.24
295	129.6	1052
296	154.7	396.5
297	193.9	99.18

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
298	312.9	282.1
299	81.41	3330
300	119.9	309.4
303	149.9	3330
304	308.2	202.9
306	146.7	157.7
307	172.7	3330
309	149	444.3
310	66.84	691.9
315	154.87	218.03
316	380.5	182.8
317	269.6	93.52
318	183.45	411.25
319	34.315	297.7
320	376.35	309.35
322	158.25	128.05
323	144.6	1366
325	151.4	334.8
326	167.1	2384.5
327	239.4	145.2
328	380.5	2186
329	163.85	158.2

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
330	133.1	213.45
331	347.15	136.25
333	180	82.765
334	121.75	167.4
335	171.65	149.85
336	107.2	419.9
337	404.9	133.58
339	142.05	1401
340	138.95	1392
346	195.8	308.2
347	131.4	263
348	293.6	5969.5
349	161.7	512.3
350	104.21	357.15
351	50.87	73.45
352	27.44	5000
353	56.22	87.86
354	113.7	122.9
355	102.4	160.5
356	188.25	105.3
357	72.83	115.2
365	313	1670

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
366	264	297.9
367	364.5	311.4
368	185	1359
369	292.7	100.6
370	172.2	1490
371	121.3	2744
373	368.2	72.97
374	240.7	254.3
375	321.6	570.9
376	355.7	117.4
377	261.3	129
378	160	1327
379	268.45	141.1
380	131.7	279.3
381	247.15	424.06
382	305.9	260.6
383	202.9	149.8
384	228	2862
385	227.5	120.95
386	237.85	2116
387	60.58	462
388	192.8	217.9

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
389	165	556.1
390	188.2	176.9
391	247.7	77.1
392	240.05	150.45
393	423.6	51.37
394	194.35	99.53
395	209.2	473.8
396	222.9	121.35
397	234.5	154.55
398	173.7	181.5
399	237.5	72.075
400	180.65	163.05
401	400.8	104.1
402	303.5	312.28
403	389.2	30.18
404	181.2	185.6
405	160.8	190.7
406	125.95	240.8
407	331.45	496.9
408	272.74	689.62
409	245.4	154.9
410	337.42	212.87

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
415	365.4	165.4
416	288	141.9
417	307.45	189.7
418	321.3	320.9
419	293	448.1
420	283.1	472
421	308	250.1
422	222.8	318.5
423	175.55	140.1
424	249.25	244.25
425	280.2	277.1
426	143.7	301.6
429	252.1	378
430	170.05	231.3
431	344.95	109.3
432	243.6	118.5
433	361.5	96.46
434	245.2	57.74
435	269.9	135.9
436	393.3	344
437	353.8	257
438	337	391.8

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
439	166.8	550
440	334.8	129
441	196.1	350
442	146.8	307.3
444	162.5	344.7
445	393.1	110.7
447	330.9	243.5
448	258.2	476.9
AC07	268.5	139.5
450	253.5	617.5
451	184.1	1698
452	239.8	408.4
453	149.3	403
454	168.1	1670
456	268.4	157.7
457	272.2	128.5
458	124.4	794.4
459	225.65	148.95
460	125.8	595.6
461	212.3	209.4
462	317.4	775.5
463	263.9	419.1

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
464	277.5	306.3
465	131.6	312.8
466	318.7	175.8
469	253.8	203.9
470	275.4	231.1
471	240.2	230.2
472	210.57	680.74
473	166.3	70.76
474	194.5	580.5
475	140.1	178.8
476	134.2	215
477	341.4	117
478	295.4	2639
479	305.7	196.6
480	322.45	135.7
481	114.2	278.1
482	214.1	88.17
483	212.7	84.88
484	216.9	124.3
485	218.55	155.15
486	332.5	467.3
487	203.53	174.87

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
488	246.55	655.45
489	99.6	141.5
490	139.7	1546
491	204.5	248.3
492	311	79.93
493	275.2	174.6
494	315.4	109.8
495	242.05	217.1
496	199.9	281.8
497	195.7	410.4
498	288.1	144.3
499	287.5	186.4
500	137.5	173.5
501	188.7	210.7
502	214.2	345.4
503	203.4	418.8
504	206.4	300.8
505	187.5	92.57
506	144.1	3330
507	309.4	136.8
508	217.5	182.2
509	333.2	326.6

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
510	234.9	297.6
511	248.55	88.31
512	222.27	120.97
513	278.5	100.5
514	301.4	149.8
515	287.1	179.2
516	322.7	120.2
517	320.5	183.95
518	35.86	10000
519	114.4	3330
520	60	1056
521	31.93	10000
522	317.9	114.21
523	236.53	123.6
524	209.35	525
525	274.75	137.75
526	269.23	152.72
527	295.95	79.095
528	185.8	859.1
529	278.55	60.605
530	323.1	54.43
531	182.8	234.05

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
532	151.95	521.25
533	156.3	221.85
534	105	240.7
535	385.8	389
536	125.1	224.8
537	214.5	112.2
538	228.9	2073
539	234.5	71.71
540	248.8	123.3
541	231.7	444.2
542	153.2	266.8
543	115.7	238.2
544	135.3	3330
545	112.7	3330
546	138.05	325.2
548	307.2	654.3
549	276.9	232.9
550	347	361
551	197.8	763.15
553	293	1732
554	269.45	108.15
555	235.5	358.77

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
556	386	64.67
557	248.5	252
558	399.1	531.6
560	260.4	96.34
561	311.6	107.08
562	341.3	70.505
563	298.9	198.3
564	361.35	117.81
565	373.15	181.8
566	365.1	112.3
567	312.2	139.4
568	240.65	77.465
569	220.77	112.18
570	235.8	496.2
571	268.15	128.75
572	237.55	295.1
573	270.53	104.32
574	129.9	2756
575	202.65	147.4
576	257.15	139.41
577	187.15	256.6
578	309.25	152.15

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
579	205	375.87
580	201.52	130.88
581	33.38	370
582	75.38	370
583	269.7	178.2
584	164.3	176.7
585	316.6	1242
586	331.67	52.367
587	277.1	234.6
588	366.8	125.95
589	193.6	199.6
590	290.3	86.7
591	189.1	795.1
592	300.8	182.6
593	157.8	189.7
594	135.7	518.85
595	58.87	1519
596	104.3	1381
597	214.3	130.2
598	28.03	10000
599	88.94	331.3
600	126.5	1213

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
601	112	2177
602	133.6	1177
603	136.2	282.7
604	86.51	490.4
605	207.5	317.5
606	283.8	973
607	272.6	342
608	194.67	103.52
609	202.53	249.1
610	182.13	185.8
611	77.39	3330
612	108.7	875.8
613	30.09	10000
614	172	211.3
615	255.3	482.5
616	144.05	348.1
617	137.1	871.25
618	112.8	420.6
619	102.8	680.25
621	160.45	172.9
622	89.445	568.4
623	238.53	112.73

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
624	100.59	1203.1
625	182.2	222.97
626	206.6	150.83
627	162.47	82.293
628	283.25	425.38
629	337.34	517.05
630	339.64	738.66
631	122.53	3336.7
632	252.75	304.4
633	180.46	345.2
634	227.46	199.84
635	216.38	154.84
636	182.7	572.78
637	191.88	2502.2
638	398.98	241.05
639	238.35	131.92
640	203.62	174.7
641	205.35	74.852
642	222	234.88
643	181.65	505.98
644	266.9	253.35
645	194.33	331.1

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
646	236.13	400.12
647	164.47	215.73
648	109.65	315.7
649	69.12	370
650	385.4	115.06
651	317.85	205.75
652	289.03	84.117
654	73.925	5075.4
656	102.63	99.61
657	98	281.48
658	99.025	252.5
659	96.44	141.95
660	34.92	932
661	67.125	154.65
662	134.35	123.75
663	57.9	234.35
664	70.082	277.62
665	101.9	259.35
666	99.775	255.6
667	75.435	208.1
668	89.495	384.5
669	334.9	211.35

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
670	399.2	276.75
671	252.95	273.5
672	362.9	330.9
673	423.5	288.5
675	398.1	315.6
674	389.5	155.9
676	251.1	251.3
677	458.5	170.7

N.º de compuesto	% de activación	CE_{50} (nM)
678	345.1	220.9
679	476.9	131.7
680	351.2	339.1
681	366.2	172
682	260.8	297.2
683	354.9	252.9
684	356.9	114.6
685	144.3	769.9

Ensayo de influjo de YFP-haluro para la mutación CFTR-ΔF508

El ensayo de influjo de YFP haluro mide la funcionalidad de los canales del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) en la línea de células epiteliales del bronquio de fibrosis quística CFBE41o-. La fluorescencia de las variantes de proteína fluorescente amarilla (YFP, del inglés *yellow fluorescent protein*) YFP H148Q, I152L o la variante YFP H148Q, I152L & F47L se inactivan sustancialmente mediante iodo, un haluro que se transporta de manera eficaz mediante CFTR. El ensayo, por lo tanto, se usa para evaluar el efecto de los compuestos correctores sobre la función del canal de CFTR midiendo el punto de inactivación de la señal de YFP. (Galietta, L.J.V., Haggie, P.M., Verkman, A.S., 2001. Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. FEBS Lett. 499, 220–224. doi:

10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Ibata, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002. A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. Nat. Biotechnol. 20, 87–90. doi: 10.1038/nbt0102-87). Para este fin, las células CFBE41o- se cultivaron en placas de 96 pocillos (6000 células de CFBE/pocillo). Un día después del cultivo, las células CFBE se transducieron con vectores de adenovirus que dirigen la expresión del mutante CFTR ΔF508 y del reportero YFP. Las células se trataron con compuestos de ensayo durante 24 horas a 37 °C para permitir el tráfico de la CFTR corregida hacia la membrana. Al día siguiente se activaron los canales de CFTR mediante el tratamiento con el inductor de AMPc forskolin (10.67 µM) y el potenciador, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (0.5 µM), en 1×D-PBS (de Gibco, n.º de Cat 14090-091) durante 20 minutos antes de la adición de una solución de I^- (NaI 137 mM,KI 2.7 mM, KH_2PO_4 1.76 mM, Na_2HPO_4 10.1 mM, glucosa 5 mM). El potenciador, 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridina-2-carboxamida, se usó en lugar de *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida en algunos ensayos. La inactivación de la fluorescencia inducida por I^- se registra inmediatamente después de la inyección de I^- durante 7 segundos. La capacidad de un compuesto para aumentar el número de canales y, por lo tanto, el influjo de haluros, se correlaciona directamente con la disminución

en fluorescencia, y se expresa como (1- (fluorescencia tras 7 segundos (F)/fluorescencia antes de la inyección (F0))) y una CE_{50} puede provenir de un gráfico de (1-F/F0) frente a concentración de compuesto.

Ensayo TECC

Protocolo de células epiteliales de bronquios primarios

El ensayo TECC (circuito de abrazadera transepitelial, diseño EP) mide la funcionalidad del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) midiendo la corriente del cortocircuito (I_{sc}) generada sobre la membrana basolateral y apical de las células epiteliales del pulmón. En TECC, el potencial PD transepitelial y la resistencia transepitelial (R_t) se miden en un circuito abierto y se transforman a I_{eq} usando la ley de Ohm. Se pueden medir de manera simultánea de 24 pocillos permitiendo un mayor rendimiento en comparación con las cámaras de Ussing.

Para este fin, las células epiteliales de los bronquios aisladas de pacientes de FQ homocigóticas para la mutación CFTR ΔF508 (hAEC-CF, Epithelix, Ginebra, Suiza; Universidad McGill, Montreal, Qc; Asterand, Detroit, MI; Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, NC) se colocan sobre soportes Transwell® (Costar) recubiertos de colágeno de tipo IV. Los epitelios de las vías aéreas humanas se generan mediante la provisión de una interfaz aire-líquido durante 21 días para formar cultivos polarizados bien diferenciados que se asemejan al epitelio ciliado pseudoestratificado in vivo (Fulcher, M.L., Gabriel, S., Burns, K.A., Yankaskas, J.R., Randell, S.H., 2005. Well-

differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107, 183–206). Las células diferenciadas se tratan con compuestos correctores de ensayo (solo el correcto o en combinación con co-corrector, ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico ("agudo") o compuestos correctores de ensayo, co-corrector y potenciador, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida ("crónico") durante 24 horas por vía basolateral para permitir la suficiente expresión de la proteína CFTR correctamente plegada sobre la membrana. Todas las placas de compuestos contenían controles negativos (DMSO) y controles positivos (0.15 µM de ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico).

Para un registro electrofisiológico de los experimentos “agudos”, los epitelios de las vías aéreas humanas se montan en la placa de calor de TECC y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, $CaCl_2$ 1.2 mM, $MgCl_2$ 1.2 mM, KH_2PO_4 0.8 mM, K_2HPO_4 0.8 mM, pH 7.4, glucosa 5 mM) tanto en la zona basolateral como en la zona apical. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas del canal de sodio epitelial (ENaC) mientras que la forskolina se aplica sobre las zonas tanto apical como basolateral para estimular la CFTR. La actividad de la CFTR se mide mediante la adición de

forskolina seguida por la adición de un potenciador, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, en ambas zonas. El potenciador, 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridina-2-carboxamida, se usó en lugar de *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida en algunos ensayos. Las mediciones se hacen durante un período de tiempo de 20 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en I_{eq} se usa como una medida para el aumento de la actividad de CFTR, los valores de CE_{50} se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones del compuesto sobre I_{eq} sobre células primarias, para este fin, cada transpocillo se trata con una concentración diferente del compuesto durante 24 horas. El inhibidor-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para ensayar la especificidad de los compuestos ensayados. Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Tabla XX. Respuesta ejemplar del ensayo de TECC agudo con y sin la presencia de un co-corrector.

N.º de compuesto	% de actividad a 3 µM (Ieq*)	% de actividad a 10 µM (Ieq*)	% de actividad a 3 µM con co-corrector (Ieq*)
10	591.84		

11	351		
13	74.32	174.53	
104			102.36

Ieq* se refiere a cálculos basados en la máxima corriente.

Para el registro electrofisiológico de los experimentos “crónicos”, los epitelios de las vías aéreas humanas se montan en la placa de calor de TECC para la medición electrofisiológica y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, $CaCl_2$ 1.2 mM, $MgCl_2$ 1.2 mM, KH_2PO_4 0.8 mM, K_2HPO_4 0.8 mM, pH 7.4, glucosa 5 mM) tanto sobre la zona basolateral como en la apical. Los compuestos de ensayo (corrector, co-corrector, ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico, y el potenciador, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida), se reañaden a la solución de registro antes de la medición. El potenciador, 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridina-2-carboxamida (1.5 µM), se usó en lugar de *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida en algunos ensayos (para números de compuesto >370). La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en la zona apical como en la zona basolateral para estimular la CFTR. Las mediciones se hacen durante un período de tiempo de 20 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en

I_{eq} se usa como una medida del aumento de la actividad de CFTR, los valores de CE_{50} se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre I_{eq} sobre células primarias, para este fin, cada transpocillo se trata con una concentración diferente del compuesto. El inhibidor-172, un inhibidor específico para CFTR, se usa para ensayar la especificidad de los compuestos ensayados. Los datos brutos se normalizaron a los valores porcentuales de actividad usando la ecuación: 100 × (Muestra – Control negativo)/(Control positivo – Control negativo).

Tabla XXI. Respuesta ejemplar del ensayo de TECC crónico.

N.º de compuesto	**% de actividad a 1 µM (Ieq*)**	**CE_{50} (nM) (Ieq*)**	**% de actividad a 1 µM (ABC**)**	**% de actividad a 3 µM (ABC**)**	**CE_{50} (nM) (ABC**)**
30	450	<30			
34	270	<30			
63	325	40			
71	270	19.5			
74	240	<30			
75	316	30			
80	250	19.3			
85	120	>1000			
86	210	30			

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
87	150	<30			
91	250	<30			
93	220	<30			
95	180	10			
96	310	<30			
104	720	<30			
110	170	<30			
113	310	32			
117	81	>1000			
119	157	>1000			
121	206	74			
128	235	<30			
136			233.2		23.5
142			250		<300
144	350	12			
146	310	30			
150		100			
152			482.77		16
155			200		4

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
158			370.9		
160			190		160
167			260		32
168			282.45		38.2
169			210		2.1
177			419.90		>100
185			453		45.4
187			180		>1000
188			257.3		
190			269		51
193			317.57		
198			477.39		
199			627.48		>1000
200			364.3		
201			250		<300
207			441.31		
215			320		45
219			298.20		
221			245.9		40

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
226			530		56
228			240		32
229			430		20
230			265.44		27
236			434.22		80
238			521.96		
240			288.71		140
241			400		<10
242			308.45		14
243			165.81		
244			238.89		
245			628.25		
246			301.36		61
247			422.93		81
248			275.96		
249			271.29		
250			331.21		
251			336.34		
252			248.51		

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
263			399.85		77
267					130
269			172.35		
270			250		297
272			285.35		
273			197.06		
274			224.99		>300
279					109
291			255.92		
294					21
297			470.97		≤30
298			318059		
304			194.54		
316			452.88		45
317			311.08		24
318			439.94		
320			215.3		
322			440.86		
323			217.91		

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
325			317.57		
328			531.7	423.1	96
331			537.3		10
334				345.13	100
337			299.50		
340			216.53		
348			343.24		200
365				521.8	200
366			427.95		
369			583.16		8.3
370				226.54	
379			370		43
380				250	
381				441	4105
382		204.7		347	100
383				299	2
385					12.3
396				259.4666	
397				251.7766	

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
399			244.7508		
400			230		
402			345.045		12.1
404			433.3333		
405			323.3333		
406			235		
407			310		48.94
408			430		21
409			420		149.8
410			233.3333		1.582
415			196.1812		28.4
416			288.6036		118.9
417			256.6667		
418			196.6667		19.19
420			223.3333		0
421			193.3333		45.63
422			320		
423			365		39.83
424				462.0976	

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
429			180		83.75
431			280		
440			696.6667		2.98
441			236.6667		205.8
445			406.6667		
447			330		
448			116.8948		
456			261.1621		
469			293.3333		108.2
470			210		
471			296.6667		
472			181.0865		34.24
473			243.3333		
474			226.6667		
480			548.575		
484			380		
487			340		
493			271.4141		370.8
495				262.4635	

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
517				309.141	
522			666.6667		21.95
523				460.2177	
525			477.2665		50.35
526			400		14.23
527			370.693		
529			520		19.11
530			326.6667		
535			335.0294		
537				261.5724	
541			320		
546				282.0317	
549			373.3333		242.7
551			239.0643		
552			235.2857		
555			296.6667		107
558			221.9818		4.74
559			231.6378		
561			620		

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (leq*)	CE_{50} (nM) (leq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
562			289.8854		
569			1156.667		
570				377.5594	
575			246.6667		
576				225.798	
578			936.6667		
583			613.3333		51.3
589			236.6667		
590				220.4586	
594				320	
597			263.3333		
599			116.6667		
605			726.6667		
608				442.1916	
609				306.6667	
611				176.7495	
614				407.7118	
621				256.6667	
623				433.3333	

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
624				310	
625			403.3333		
626				387.4854	
627				446.6667	
628				473.0586	88.4
629				153.3918	6.848
630			125.1944		47.07
631			156.9645		
632				237.1158	29.28
633					204.5
634					137.5
638				341.3493	11.24
645				246.4648	
646				276.7167	23.45
647				420.0246	150.7
648			366.0679		
649				224.5026	
654			293.3333		
656				197.5908	

N.º de compuesto	% de actividad a 1 µM (Ieq*)	CE_{50} (nM) (Ieq*)	% de actividad a 1 µM (ABC**)	% de actividad a 3 µM (ABC**)	CE_{50} (nM) (ABC**)
657				357.6409	
658				260.3278	
659				251.6549	

Ieq* se refiere a cálculos basados en la máxima corriente.

**ABC es el área completa bajo la curva tras la estimulación de forskolina.

La unión a proteínas de los compuestos se puede recuperar de la incubación de los compuestos en presencia de suero humano al 40 %. Para este fin, las células diferenciadas se tratan por vía basolateral con los compuestos de ensayo en medio que contiene suero humano al 40 % (Sigma; H4522) durante 24 horas. Para el registro electrofisiológico, los epitelios de las vías aéreas humanas se montan sobre la placa de calor de TECC y se mantienen a 37 °C. Los epitelios se bañan en una solución de NaCl-Ringer (NaCl 120 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, $CaCl_2$ 1.2 mM, $MgCl_2$ 1.2 mM, KH_2PO_4 0.8 mM, K_2HPO_4 0.8 mM, pH 7.4, glucosa 5 mM) tanto en la zona basolateral como en la apical. Los compuestos de ensayo (corrector, co-corrector, ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico, y el potenciador, *N*-(3-carbamoil-5,5,7,7-

tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida), se reañaden a la solución de registro antes de la medición. La amilorida apical se usa para inhibir las corrientes endógenas de ENaC mientras que la forskolina se aplica tanto en la zona apical como en la zona basolateral para estimular la CFTR. Las mediciones se hacen durante un período de tiempo de 20 minutos con registros cada 2 minutos. El aumento en I_{eq} se usa como una medida del aumento de la actividad de CFTR, los valores de CE_{50} se pueden generar midiendo el impacto de diferentes concentraciones de compuesto sobre I_{eq} sobre células primarias, para este fin, cada transpocillo se trata con una concentración diferente del compuesto. Inh-172, un inhibidor específico para la CFTR, se usa para ensayar la especificidad de los compuestos ensayados.

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones dentro del alcance de la invención, que está definida de manera exclusiva por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Los diversos cambios y modificaciones para las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, compuestos intermedios, síntesis, formulaciones o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones de uso de la invención, se pueden realizar sin apartarse del espíritu y del alcance de la misma.