

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 424**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2017 PCT/IB2017/053335**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17221092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2017 E 17733529 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3472161**

54 Título: **Compuestos de triazolopiridina y usos de estos**

30 Prioridad:

20.06.2016 WO PCT/CN2016/086392

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

11.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 798 424 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolopiridina y usos de estos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de triazolopiridina, composiciones que comprenden tales compuestos y su uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el complejo represor Polycomb 2 (PRC2, por sus siglas en inglés).

10

ANTECEDENTES

15

20

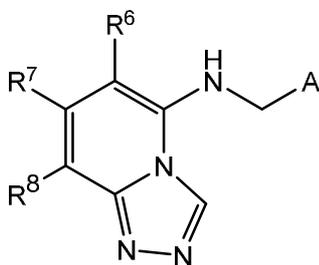
25

Las proteínas del grupo Polycomb (PcG, por sus siglas en inglés) son enzimas que modifican la cromatina que están desreguladas en muchos cánceres humanos. El complejo represor Polycomb 2 (PCR2), que incluye SUZ12 (siglas en inglés de supresor de zeste 12), EED (siglas en inglés de desarrollo embrionario del ectodermo) y la subunidad catalítica, EZH2 (siglas en inglés de potenciador del homólogo de zeste 2), reprime genes mediante la metilación de la lisina 27 de la histona H3 nuclear (H3K27me3) en y alrededor de las regiones promotoras de los genes diana. PCR2 es el componente crucial de la maquinaria celular implicada en la regulación epigenética de la transcripción génica y desempeña una función crucial en el desarrollo y diferenciación y regeneración de tejidos. Aunque EZH2 es la subunidad catalítica, PCR2 requiere al menos EED y SUZ12 para su actividad de metiltransferasa. EED, SUZ12 y EZH2 están sobreexpresados en muchos cánceres, incluido, sin carácter limitante, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular, etc. Se han identificado mutaciones activadoras de EZH2 en pacientes con DLBCL (siglas en inglés de linfoma difuso de linfocitos B grandes) y pacientes con FL (siglas en inglés de linfoma folicular). La inhibición de la actividad metiltransferasa de PCR2 por parte de compuestos que compiten con el cofactor S-adenosilmetionina (SAM) en DLBCL revierte la metilación de H3K27, reactiva la expresión de genes diana e inhibe el crecimiento/proliferación tumoral. Por lo tanto, PRC2 proporciona una diana farmacológica para DLBCL y otros cánceres. En particular, se necesitan moléculas de bajo peso molecular que inhiban la actividad de PRC2.

30

COMPENDIO

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



(IA)

35

donde A, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la presente, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, o solvatos de este, que son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PRC2.

40

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

45

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

50

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la terapia.

55

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2.

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

Los ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2 incluyen, sin carácter limitante, el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rhabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales incluidos el neuroblastoma, schwannoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cánceres de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos y sarcomas de tejidos blandos tales como rhabdomiosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

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

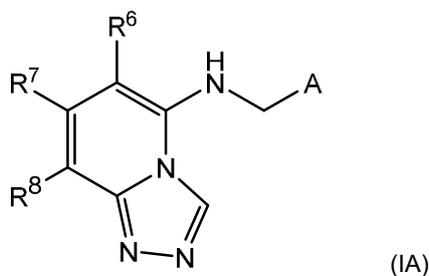
Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos, combinados con otros compuestos de la presente invención o combinados con uno o más, preferentemente de uno a dos agente(s) diferente(s), de manera simultánea o secuencial.

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

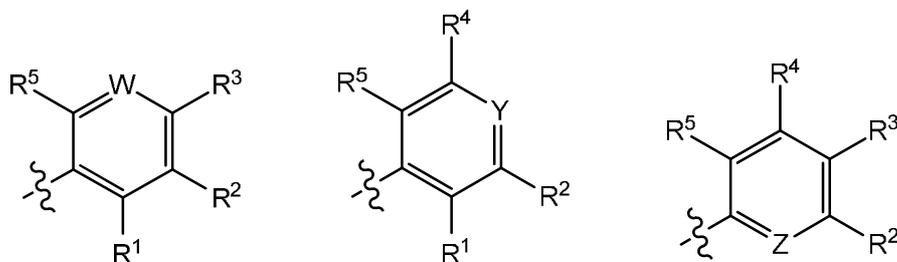
DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. COMPUESTOS

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (IA):



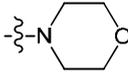
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:



A es , o ;

W es independientemente N o CR⁴;

Y es independientemente N o CR³;

- Z es independientemente N o CR¹;
- R¹ es independientemente H, halógeno o NH₂;
- 5 R² es independientemente H, OCH₃ o halógeno;
- R³ es independientemente H o halógeno;
- 10 R⁴ es independientemente H, halógeno, CH₃ u OCH₃;
- R⁵ es independientemente H, halógeno, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂ u OCF₃;
- R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre: H y halógeno;
- 15 R⁸ se selecciona independientemente entre: halógeno, fenilo, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-3 R^{8A};
- 20 cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R^{8C}, -OR^{8C}, -C(=O)R^{8D}, NR^{8E}R^{8F}, -C(alquilo C₁-C₄)=N(alcoxi C₁-C₄), -C(=O)NR^{8E}R^{8F}, -NHC(=O)R^{8D},
- NHC(=O)NR^{8E}R^{8F}, -S(=O)R^{8D}, -S(=O)₂R^{8D}, -S(=O)₂NR^{8E}R^{8F}, -NHS(=O)₂R^{8D},
- 25 -NR^{8E}(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)) y -CR^{8C}R^{8E}R^{8G};
- R^{8B} se selecciona independientemente entre: CN, OH, NR^eR^f, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NR^eR^f,
- 30 -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -N(→O)(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con 0-2 R^c;
- 35 cada R^{8C} se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;
- cada R^{8D} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₄ y R^{8C};
- 40 R^{8E} y R^{8G}, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H y alquilo (C₁-C₄);
- cada R^{8F} se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^d;
- 45 cada R^a se selecciona independientemente entre: H, →O, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, bencilo, y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^g, O y S(O)_p;
- 50 R^b se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄ y  ;
- cada R^c se selecciona independientemente entre: =O, halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- 55 R^d se selecciona independientemente entre: OH y NR^eR^f;
- R^e y R^f, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H y alquilo (C₁-C₄);
- 60 R^g se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)(alquilo C₁-C₄) y

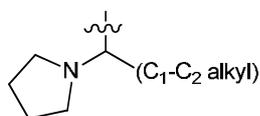
-CO₂(alquilo C₁-C₄);

cada p se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y

m se selecciona independientemente entre 0 y 1.

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

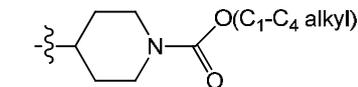
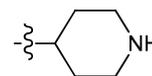
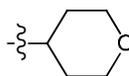
cada R^{BA} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{BB}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, R^{BC}, -C(=O)R^{BD}, NR^{BE}R^{BF}, -C(=O)NR^{BE}R^{BF}, -NHC(=O)R^{BD}, -NHC(=O)NR^{BE}R^{BF}, -S(=O)R^{BD}, -S(=O)₂R^{BD}, -S(=O)₂NHR^{BF}, -NHS(=O)₂R^{BD}, -NR^{BE}(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), -O-cicloalquilo C₃-C₆, y



; y

cada R^a se selecciona independientemente entre: H, -O, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-

C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, bencilo,



En un tercer aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance del primer o segundo aspecto; donde:

R¹ es independientemente H, F o Cl;

R² es independientemente H, OCH₃ o F;

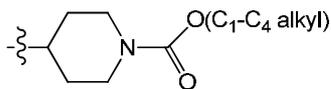
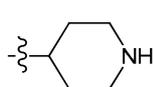
R³ es independientemente H o F;

R⁴ es independientemente H, F, CH₃ u OCH₃;

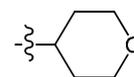
R⁵ es independientemente H, F, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂ o OCF₃;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre: H y F; y

R^a se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, cicloalquilo C₃-C₆,



y



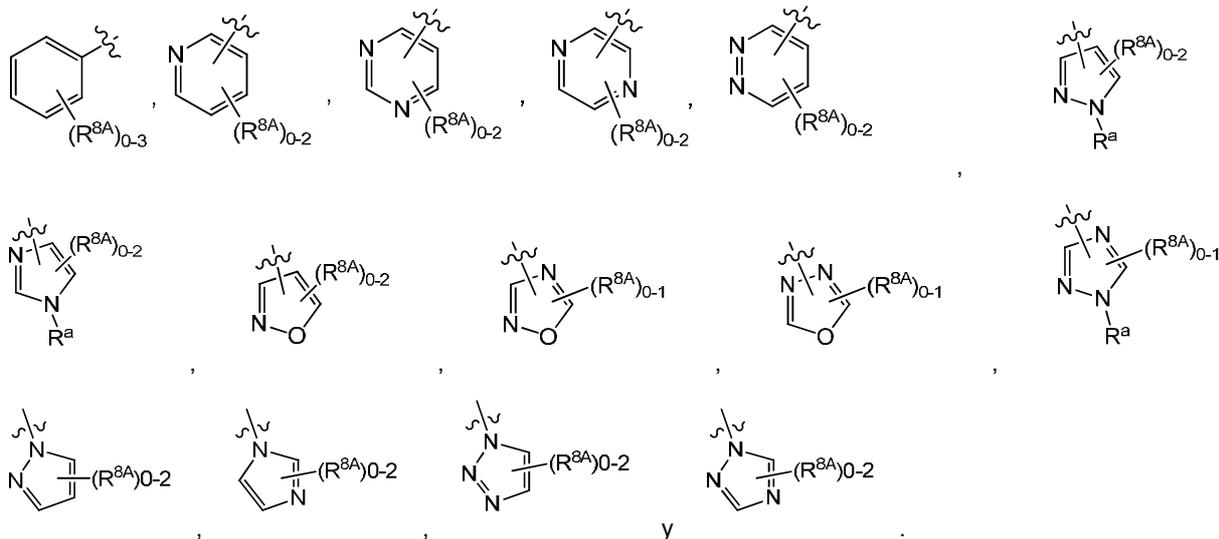
En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos; donde:

R⁶ y R⁷ son H;

R⁸ se selecciona independientemente entre: fenilo, y un heteroarilo de 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a; donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-3 R^{8A}.

5 En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al tercer aspectos, donde:

R⁸ se selecciona independientemente entre:

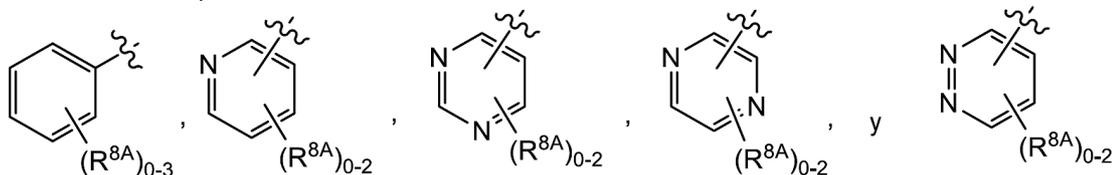


10

En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al quinto aspectos, donde:

15

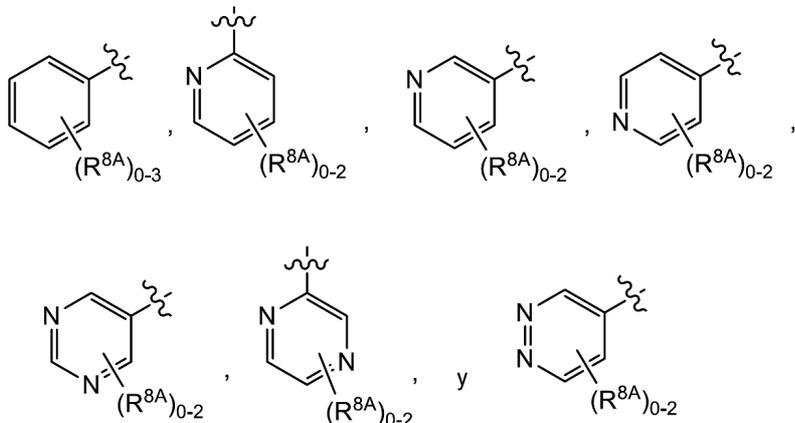
R⁸ se selecciona independientemente entre:



20

En un sexto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al cuarto aspectos, donde:

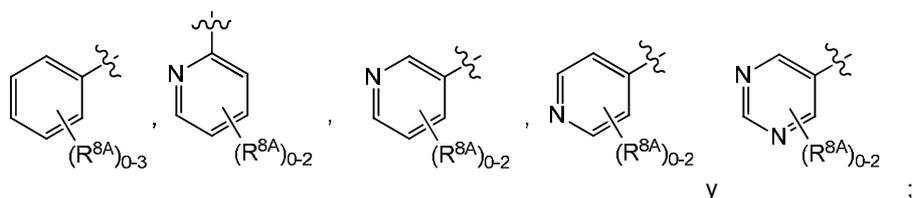
R⁸ se selecciona independientemente entre:



25

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al sexto aspectos, donde:

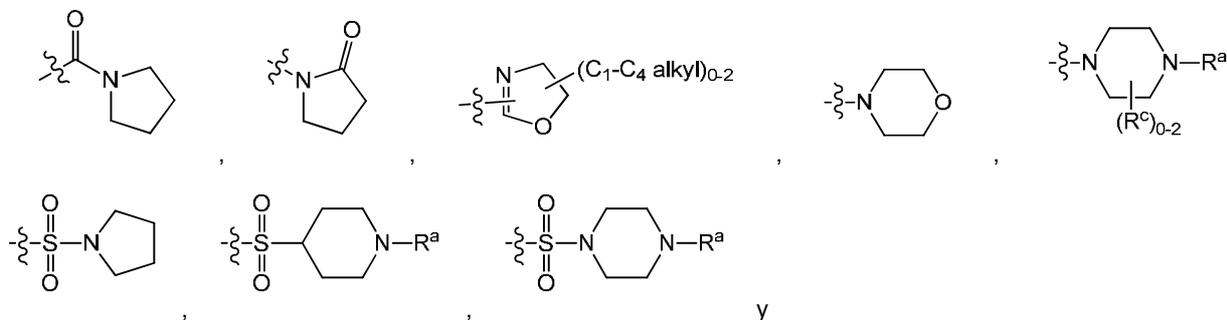
R⁸ se selecciona independientemente entre:



5

cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), tetrazolilo,

10



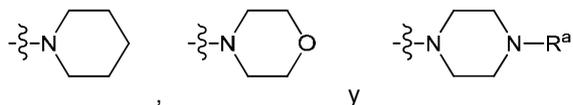
15

R^{8B} se selecciona independientemente entre: CN, OH, alcoxi C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂,

20

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

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



25

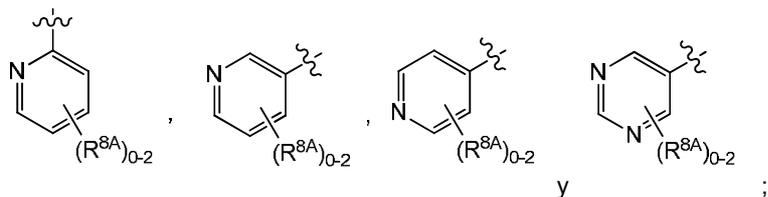
R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄; y

R^c es independientemente alquilo C₁-C₄.

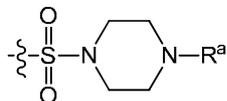
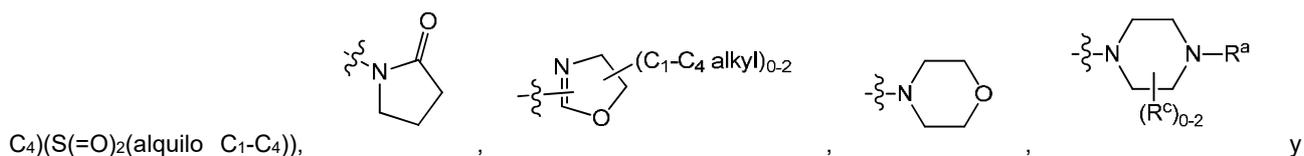
En un octavo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al séptimo aspectos, donde:

30

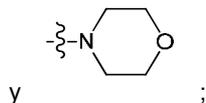
R⁸ se selecciona independientemente entre:



5 cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, $-(O)_m$ -(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-

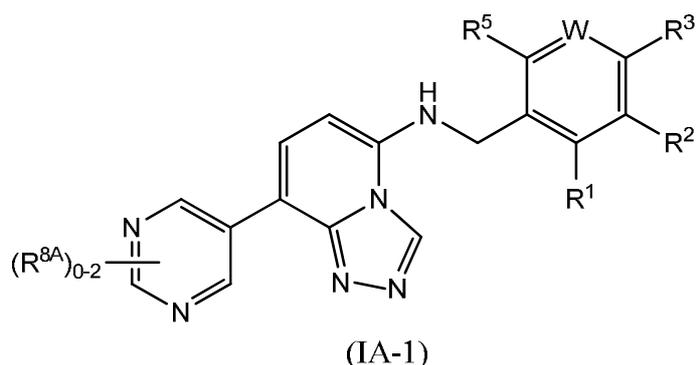


10 R^{8B} se selecciona independientemente entre: CN, OH, alcoxi C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄),



15 R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄; y
 R^c es independientemente alquilo C₁-C₄.

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



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

25 W es independientemente N o CR⁴;

R¹ es independientemente H o F;

R² es independientemente H o F;

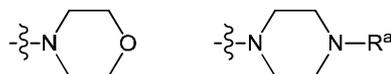
30 R³ es independientemente H o F;

R⁴ es independientemente H o F;

R⁵ es independientemente H o OCH₃;

5

R^{8A} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄,



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

y ; y

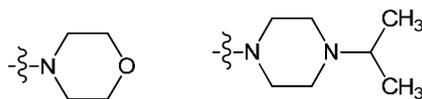
10 R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄.

En un décimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA-1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al noveno aspectos, donde:

15 W es independientemente CR⁴;

R⁴ es independientemente H o F;

R^{8A} se selecciona independientemente entre: CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂,

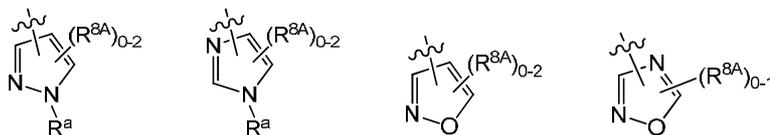


20 N(CH₃)₂, ciclopropilo, -O-ciclopropilo,

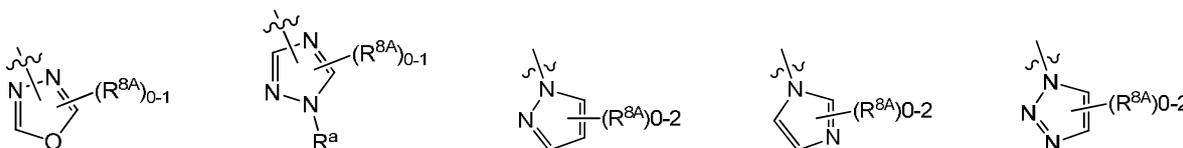
y

En un undécimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera del primer al tercero y quinto aspectos, donde:

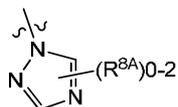
25 R⁶ y R⁷ son H;



R⁸ se selecciona independientemente entre:



y



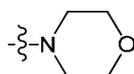
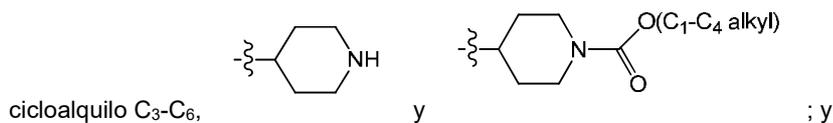
;

30

cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH, y

haloalquilo C₁-C₄;

35 R^a se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b;



R^b se selecciona independientemente entre: OH y .

5 En un duodécimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IA) o (IA-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, donde:

R¹ es F.

10 En un decimotercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluidos todos los compuestos de los Ejemplos 1 a 374.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista subconjunto de compuestos dentro del alcance del decimotercer aspecto.

15 En una realización, R¹ es independientemente H, F o Cl. En otra realización, R¹ es independientemente H o F.

En una realización, R² es independientemente H, OCH₃ o F. En otra realización, R¹ es independientemente H o F.

20 En una realización, R³ es independientemente H o F.

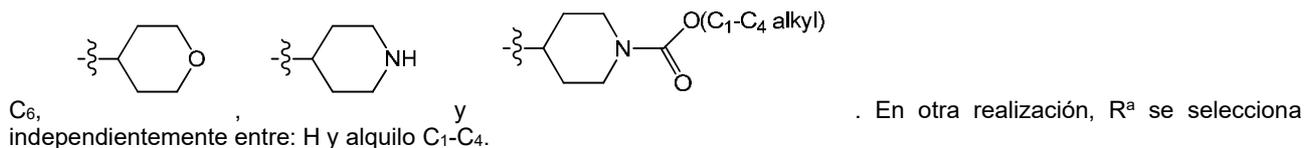
En una realización, R⁴ es independientemente H, F, CH₃ u OCH₃. En otra realización, R⁴ es independientemente H o F.

25 En una realización, R⁵ es independientemente H, F, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂ u OCF₃. En otra realización, R⁵ es independientemente H u -OCH₃.

En una realización, R⁶ es independientemente H o F. En otra realización, R⁶ es H.

30 En una realización, R⁷ es independientemente H o F. En otra realización, R⁷ es H.

En una realización, R^a se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, cicloalquilo C₃-



35 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl₅₀ ≤ 5 μM, utilizando ensayos Alphascreen de unión a EED, LC-MS y/o ELISA divulgados en la presente, preferentemente valores de Cl₅₀ ≤ 1 μM, más preferentemente, valores de Cl₅₀ ≤ 0,5 μM, aún más preferentemente, valores de Cl₅₀ ≤ 0,1 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES

40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable estos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente y además comprende otro(s) agente(s) terapéutico(s).

5 En otra realización, la presente invención proporciona también un proceso para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona también un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, para su uso en terapia, solo, u opcionalmente combinado con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

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

20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u opcionalmente combinado con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico.

30 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, solo u opcionalmente combinado con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra realización, la presente invención proporciona un preparado combinado de un compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) para su uso en la terapia.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) para su uso simultáneo o separado en la terapia.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un preparado combinado de un compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2. El compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica descrita en la presente.

45 Los ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2 incluyen, sin carácter limitante, el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rhabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales incluidos el neuroblastoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cánceres de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rhabdomiosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico opcionalmente con un segundo agente terapéutico, donde el primer agente terapéutico es un inhibidor de EED y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico; donde las enfermedades o trastornos se seleccionan entre linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, cáncer gástrico, tumor rhabdoide maligno y carcinoma hepatocelular.

55 En otra realización, el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) utilizado(s) en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se selecciona(n) entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de estos.

60 En la presente se describen diversas realizaciones (enumeradas) de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar

realizaciones adicionales de la presente invención. También se entiende que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente.

5 Otras características de la presente invención deberían volverse evidentes en el transcurso de las descripciones anteriores de las realizaciones ejemplares que se proporcionan para ilustrar la invención y que no se pretende que la limiten.

III. DEFINICIONES

10 Los términos generales utilizados anteriormente y posteriormente en la presente de manera preferente tienen, dentro del contexto de esta invención o divulgación, los siguientes significados, salvo que se indique otra cosa, donde los términos más generales dondequiera que se utilicen, independientemente entre sí, se pueden reemplazar por definiciones más específicas o permanecer, y definir de este modo realizaciones más detalladas de la invención:

15 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, «tal/es como») proporcionado en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

20 Se debe interpretar que los términos «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención o divulgación (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término «heteroátomos» se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno.

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

30 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo» se refiere a un radical hidrocarbonado de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término «alquilo C_1 - C_{10} » o «alquilo C_1 a C_{10} » se refiere a un grupo alifático, monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo,

35 *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, heptilo y similares).

40 El término «alquilenos» se refiere a un grupo alquilo divalente. Por ejemplo, el término «alquilenos C_1 - C_6 » o «alquilenos C_1 a C_6 » se refiere a un grupo alifático, divalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$),

n-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropileno ($-CH(CH_3)CH_2-$), *n*-butileno, *sec*-butileno, isobutileno, *tert*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno y similares).

45 El término «alcoxi» se refiere a un alquilo ligado a un oxígeno, que también se puede representar como $-O-R$ u $-OR$, donde el R representa el grupo alquilo. «Alcoxi C_1 - C_6 » o «alcoxi C_1 a C_6 » se pretende que incluya grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, «alquiltio» o «tioalcoxi» representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

50 «Halógeno» o «halo» puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

55 Se pretende que «haloalquilo» incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, sin carácter limitante, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen «fluoroalquilo» que se pretende que incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de flúor.

60 «Haloalcoxi» representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, «haloalcoxi C_1 - C_6 » o «haloalcoxi C_1 a C_6 » se pretende que incluya grupos haloalcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, sin carácter limitante, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, «haloalquiltio» o «tiohaloalcoxi» representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

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

5 El término «cicloalquilo» se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que es un anillo totalmente hidrogenado, incluidos los sistemas anulares mono-, bi- o policíclicos. «Cicloalquilo C₃-C₈» o «cicloalquilo C₃ a C₈» se pretende que incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo.

10 El término «arilo» se refiere a restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros que tienen un único sistema anular (por ejemplo, fenilo) o uno condensado (por ejemplo, naftaleno). Un grupo arilo típico es el grupo fenilo.

El término «bencilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un grupo fenilo.

15 «Heterocicloalquilo» se refiere a cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o más de los carbonos anulares indicados sean reemplazados por un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, carbobenciloxi, *p*-metoxibencilcarbonilo,

20 *t*-butiloxicarbonilo, acetilo, benzoilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-metoxifenilo,

3,4-dimetoxibencilo y similares). Por ejemplo, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye epoxi, aziridinilo, azetidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfanomorfolino, sulfonomorfolino, octahidropirrol[3,2*b*]pirrolil y similares.

La expresión «heterociclo parcialmente saturado» se refiere a un anillo no aromático que está parcialmente hidrogenado y puede existir como un único anillo, anillo bicíclico (incluidos anillos condensados). A menos que se especifique otra cosa, dicho anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre -O-, -N=, -NR- y -S- (preferentemente 1 o 2 heteroátomos). Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos tales como dihidrofuranilo, dihidrooxazolilo, dihidropiridinilo, imidazolinilo, 1*H*-dihidroimidazolilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, 2*H*-cromenilo, oxazinilo y similares. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos donde el anillo heterocíclico está condensado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazinilo y similares).

La expresión «heterociclo parcial o totalmente saturado» se refiere a un anillo no aromático que está parcial o totalmente hidrogenado y puede existir como un único anillo, anillo bicíclico (incluidos anillos condensados) o un anillo espiro. A menos que se indique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados independientemente entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Cuando se utiliza la expresión «parcial o totalmente saturado» se pretende que incluya «heterocicloalquilo» y «heterociclo parcialmente saturado». Los ejemplos de anillos espiro incluyen 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo y similares.

El término «heteroarilo» se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) dentro de un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzopiranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazolilo y similares). El resto heteroaromático puede estar constituido por un sistema anular único o condensado. Un anillo heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema anular heteroarilo condensado típico es un sistema anular de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El sistema heteroarilo condensado puede estar constituido por dos anillos heteroarilo condensados entre sí o un heteroarilo condensado a un arilo (por ejemplo, fenilo).

Cuando se utiliza el término «heterociclo», se pretende que incluya «heterocicloalquilo», «heterociclo parcial o totalmente saturado», «heterociclo parcialmente saturado», «heterociclo totalmente saturado» y «heteroarilo».

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

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

5 Tal como se hace referencia en la presente, el término «sustituido» significa que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo que no es hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes cetos no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace sea parte del anillo (es decir, esté comprendido en él). Los dobles enlaces anulares, tal como se utilizan en la presente, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos anulares adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

15 En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a los N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados abarcan tanto el nitrógeno como su derivado de tipo N-óxido (N→O).

20 Cuando cualquier variable ocurra más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar no sustituido o sustituido con hasta tres grupos R, y en cada aparición R se selecciona independientemente a partir de la definición de R. Por ejemplo, en referencia al primer aspecto, esto se aplica a 0-4 R^{8A} en la definición de R⁸, de modo que cuando R⁸ es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, estos grupos están no sustituidos (no sustituidos con R^{8A}) o sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos R^{8A} que se seleccionan independientemente en cada aparición a partir de las definiciones dadas para R^{8A}. De manera similar, esto se aplica a las definiciones de 0-2 R^c en las definiciones de R^{8B} y R^{8C}, y a 0-1 R^d en la definición de R^{8F}.

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

35 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

40 La frase «farmacéuticamente aceptable» indica que la sustancia o composición debe ser compatible desde un punto de vista químico y/o toxicológico con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con ella.

45 A menos que se especifique otra cosa, la expresión «compuestos de la presente invención» o «compuestos de la presente divulgación» se refiere a compuestos de Fórmula (I), (IA) o (IA-1), así como también a los isómeros, tales como estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros, enantiómeros y racematos), isómeros geométricos, isómeros conformacionales (incluidos rotámeros y atropisómeros), tautómeros, compuestos marcados con isótopos (incluidas sustituciones con deuterio) y restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, entonces se incluyen también las sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

50 Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y como tales pueden existir en diferentes formas isoméricas. Tal como se utiliza en la presente, el término «isómeros» se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos.

55 Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Cuando se designa la estereoquímica de los compuestos de la presente invención, un único estereoisómero con una configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales se designa utilizando el sistema RS convencional (por ejemplo, (1S,2S)); un único estereoisómero con configuración relativa conocida pero configuración absoluta desconocida se designa con estrellas (por ejemplo, (1R*,2R*)); y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS,2RS) como una mezcla racémica de (1R,2R) y (1S,2S); (1RS,2SR) como una mezcla racémica de (1R,2S) y (1S,2R)). Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-

Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar el plano de la luz polarizada en la longitud de onda de la línea D del sodio. Como alternativa, los compuestos resueltos pueden estar definidos por los tiempos de retención respectivos para los correspondientes enantiómeros/diastereoisómeros mediante HPLC quiral.

Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*).

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

Los isómeros conformacionales (o confómeros) son isómeros que pueden diferir en rotaciones alrededor de uno o más enlaces. Los rotámeros son confómeros que difieren en la rotación alrededor de únicamente un enlace sencillo.

El término «atropisómero» se refiere a un isómero estructural basado en la quiralidad en un eje o un plano resultado de la rotación restringida en la molécula.

A menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan todos estos posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros con actividad óptica (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales (por ejemplo, separar en columnas de cromatografía quiral de SFC o HPLC, tales como CHIRALPAK® y CHIRALCEL® que se pueden adquirir de DAICEL Corp. utilizando el disolvente o mezcla de disolventes apropiados para conseguir una buena separación).

Los compuestos de la presente se pueden aislar en formas racémicas o con actividad óptica. Las formas con actividad óptica se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida con actividad óptica. Todos los procesos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en ella se considera que son parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada.

Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están comprendidas en el alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base o ácido libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales.

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

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a los derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o base de este. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, la forma salina de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato/hidroximalonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fenilacetato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, salicilatos, estearato, succinato, sulfamato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato o xinafoato.

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas en Allen, L.V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para puentes de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Esos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución compuestos de la presente invención con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen las estructuras representadas por las fórmulas que se proporcionan en la presente, salvo por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La presente invención incluye diversos compuestos marcados con isótopos tal como se define en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos que se pueda adquirir fácilmente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos posológicos o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir a través del factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la presente, utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplearía de otra manera. Tales compuestos tienen varios usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a receptores o proteína diana, o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Se pretende que las expresiones «compuesto estable» y «estructura estable» indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y

la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

5 El término «solvato» se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. La asociación física incluye puentes de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de ser aislado, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. El término «solvato» engloba tanto solvatos aislables como en fase de solución. Los solvatos
10 ejemplares incluyen, sin carácter limitante, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son muy conocidos en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente, el término «polimorfo(s)» se refiere a forma(s) cristalina(s) que tiene(n) la misma estructura/composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los
15 cristales. Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Se pueden emplear la liofilización para proporcionar los compuestos de la presente invención como un sólido.

El término «EED» se refiere al producto proteico del gen del desarrollo embrionario del ectodermo.

20 El término «PRC2» se refiere al complejo represor Polycomb 2.

La expresión «enfermedad o trastorno mediado por PRC2» se refiere a cualquier enfermedad o trastorno que esté regulado directa o indirectamente por PRC2. Esto incluye, sin carácter limitante, cualquier enfermedad o trastorno que
25 está regulado directa o indirectamente por EED.

La expresión «enfermedades o trastornos mediados por EED y/o PRC2» se refiere a enfermedades o trastornos que están regulados directa o indirectamente por EED y/o PRC2.

30 Tal como se utiliza en la presente, el término «paciente» engloba todas las especies de mamíferos.

Tal como se utiliza en la presente, el término «sujeto» se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un «sujeto» también se refiere a cualquier organismo humano o no humano que se podría beneficiar potencialmente del
35 tratamiento con un inhibidor de EED. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano. Los sujetos ejemplares incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedad cancerosa.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de
40 vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento (preferentemente, un ser humano).

Tal como se utiliza en la presente, el término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, trastorno o enfermedad concretos, o una disminución significativa en la actividad basal de una
45 actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que trata» y «tratamiento» de cualquier enfermedad/trastorno se refiere al tratamiento de la enfermedad/trastorno en un mamífero, especialmente un ser humano, e incluye: (a) mejorar la
50 enfermedad/trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad/trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de estos); (b) aliviar o modular la enfermedad/trastorno (es decir, provocar la regresión de la enfermedad/trastorno, ya sea de manera física (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológica (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas); (c) aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que no sean perceptibles por el paciente; y/o (d) prevenir o retrasar que se produzca el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto a la enfermedad o trastorno pero aún no se ha diagnosticado que lo padece.

Tal como se utiliza en la presente, «prevenir» o «prevención» engloba el tratamiento preventivo (es decir, la profilaxis y/o
55 reducción del riesgo) de un estado patológico subclínico en un mamífero, particularmente un ser humano, que tiene como objetivo reducir la probabilidad de que se produzca un estado patológico clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe que incrementan el riesgo de sufrir un estado patológico clínico en comparación con la población general. Las terapias «profilácticas» se pueden dividir en (a) prevención primaria y

60 (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado un estado patológico clínico, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición del mismo estado clínico patológico o uno similar.

Tal como se utiliza en la presente, «reducción del riesgo» o «reducir el riesgo» engloba terapias que reducen la incidencia de desarrollo de un estado clínico patológico. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

5 Se pretende que la «cantidad terapéuticamente eficaz» incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que suscitará la respuesta biológica o médica en un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de EED y/o PRC2, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, retrasará o ralentizará la progresión de la enfermedad o prevendrá una enfermedad o trastorno mediados por PRC2. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya sean administrados en combinación, en serie o simultáneamente.

10 Las abreviaturas, tal como se utilizan en la presente, se definen de la siguiente manera: «1x» para una vez, «2x» para dos veces, «3x» para tres veces, «°C» para grados Celsius, «ac» para acuoso, «Col» para columna, «eq» para equivalente o equivalentes, «g» para gramo o gramos, «mg» para miligramo o miligramos, «L» para litro o litros, «mL» para mililitro o mililitros, «μL» para microlitro o microlitros, «N» para normal, «M» para molar, «nM» para nanomolar, «mol» para mol o moles, «mmol» para milimol o milimoles, «min» para minuto o minutos, «h» para hora u horas, «ta» para temperatura ambiente, «TR» para tiempo de retención, «TN» para toda la noche, «atm» para atmósfera, «psi» para libras por pulgada al cuadrado, «conc.» para concentrado, «aq» para acuoso, «sat» para saturado, «PM» para peso molecular, «mo» o «μonda» para microondas, «pf» para punto de fusión, «p» para peso, «MS» o «Espec Mas» para espectrometría de masas, «ESI» para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, «HR» para resolución elevada, «HRMS» para espectrometría de masas de resolución elevada, «LCMS» para cromatografía líquida-espectrometría de masas, «HPLC» cromatografía líquida a presión elevada, «RP HPLC» para HPLC en fase inversa, «TLC» o «tlc» para cromatografía en capa fina, «RMN» para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, «nOe» para espectroscopía con efecto Overhauser nuclear, «¹H» para protón, «δ» para delta, «s» para singulete, «d» para doblete, «t» para triplete, «c» para cuartete, «m» para multiplete, «a» para ancho, «Hz» para hercio, «ee» para «exceso enantiomérico» y «α», «β», «R», «S», «E», y «Z» son denominaciones esteroquímicas con las que está familiarizado el experto en la técnica.

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

30	B ₂ Pin ₂	bis(pinacolato)diboro
	Bn	bencilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
35	Boc ₂ O	carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	Bu	butilo
40	CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio anhidro
45	CHCl ₃	cloroformo
	DAST	trifloruro de dietilaminoazufre
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2- <i>a</i>]azepina
50	DCM	diclorometano
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAc	dimetilacetamida
55	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
60	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPA	difenilfosforilazida
65	Et	etilo

ES 2 798 424 T3

	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
5	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
10	<i>i</i> -Bu	isobutilo
	<i>i</i> -Pr	isopropilo
	KOAc	acetato de potasio
15	LDA	diisopropilamido de litio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
20	Me	metilo
	MeMgBr	bromuro de metilmagnesio
	Mcpba	ácido 3-cloroperoxibenzoico
25	MeCN	acetonitrilo
	MnO ₂	dióxido de manganeso
30	N ₂	nitrógeno
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
35	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amido de sodio
	NaOMe	metóxido de sodio
40	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
45	PE	éter de petróleo
	Ph	fenilo
50	PPh ₃	trifenilfosfina
	Ph ₃ P=O	óxido de trifenilfosfina
	Ptsa	ácidos <i>p</i> -toluenosulfónicos
55	<i>Ptsh</i>	<i>p</i> -toluenosulfonhidrazida
	<i>s</i> -Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
60	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	<i>t</i> -Bu o Bu ^t	<i>tert</i> -butilo
	TEA	triethylamina
65	TFA	ácido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
Xant-phos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno
X-phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri- <i>i</i> -propil-1,1'-bifenilo

IV. SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica tras la lectura de los métodos, esquemas de reacción y ejemplos proporcionados en la presente. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de estos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o mezcla de disolvente apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se están llevando a cabo. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debería ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto en ocasiones requerirá una opinión para modificar el orden de los pasos sintéticos o para seleccionar un esquema del proceso particular respecto a otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado.

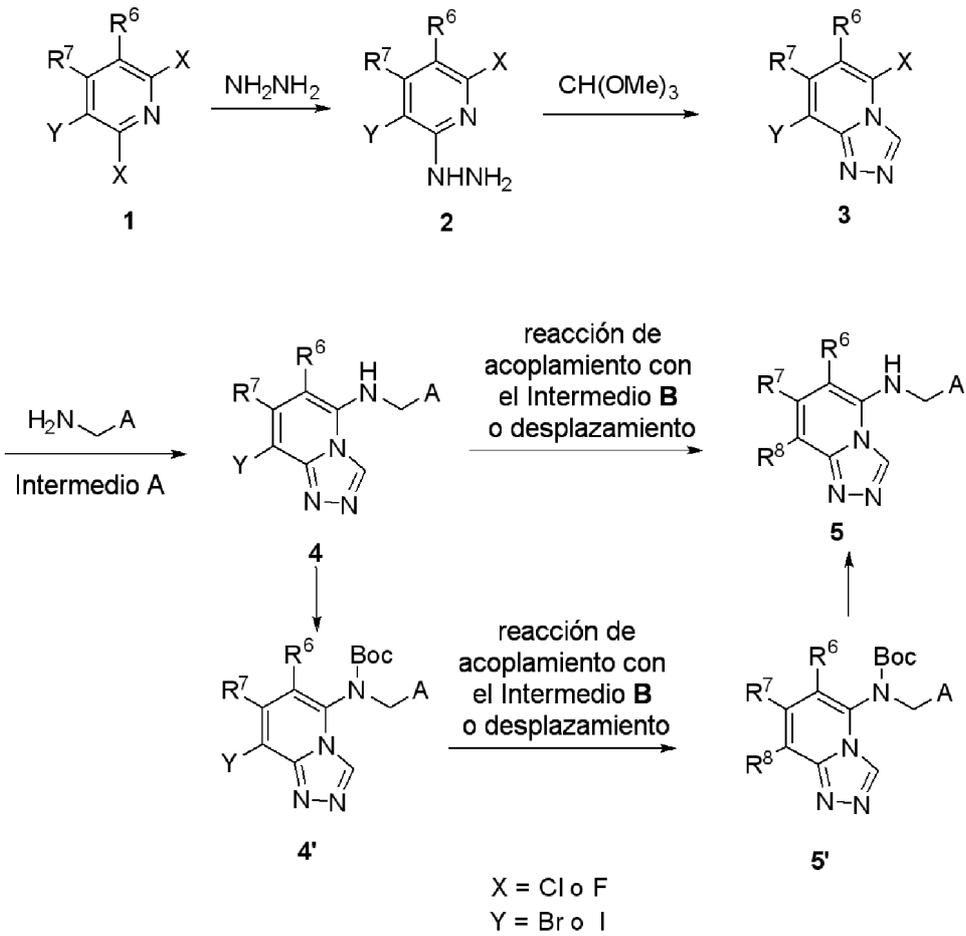
Los materiales de partida se pueden adquirir por lo general de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente utilizando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2.^a-ed., Wiley-VCH Weinheim, Alemania (1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles mediante la base de datos online de Beilstein)).

A efectos ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan rutas posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención así como también los intermedios clave. Para consultar una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, remítase a la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se analizan más adelante, se pueden sustituir por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente tras la lectura de esta divulgación utilizando química convencional muy conocida por los expertos en la técnica.

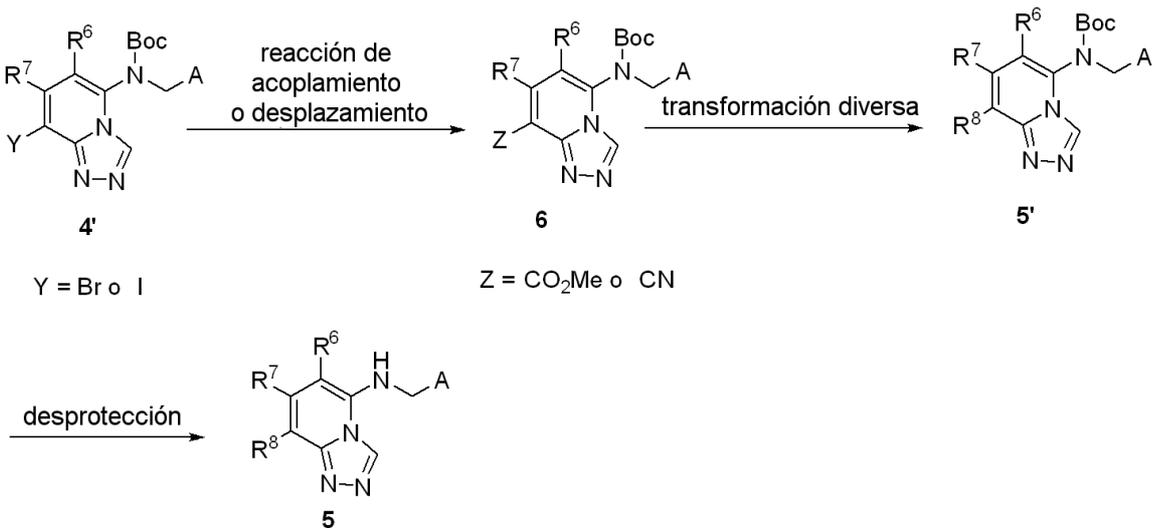
Para preparar los compuestos de la presente invención, puede que sea necesario proteger la funcionalidad remota de los intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si se necesita una protección de este tipo. Para consultar una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene, T.W. *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4.^a Ed., Wiley (2007). Los grupos protectores incorporados en la preparación de los compuestos de la presente invención, tales como el grupo protector tritilo, se pueden mostrar como un regioisómero, pero también pueden existir como una mezcla de regioisómeros.

Los Esquemas 1 a 4 (a continuación) describen rutas potenciales para producir los compuestos de la presente invención que incluyen compuestos de Fórmula (IA). Los compuestos de Fórmula (IA) se pueden preparar sustancialmente ópticamente puros utilizando materiales de partida sustancialmente ópticamente puros o mediante separación cromatográfica, recristalización u otras técnicas de separación muy conocidas en la técnica. Para consultar una descripción más detallada, remítase a la sección de Ejemplos más adelante.

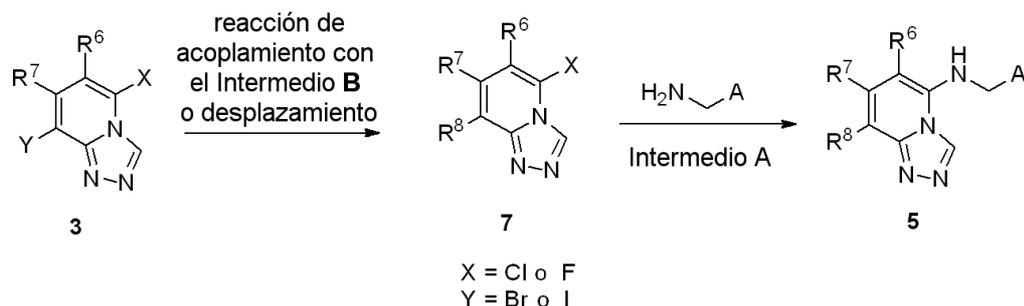
Esquema 1



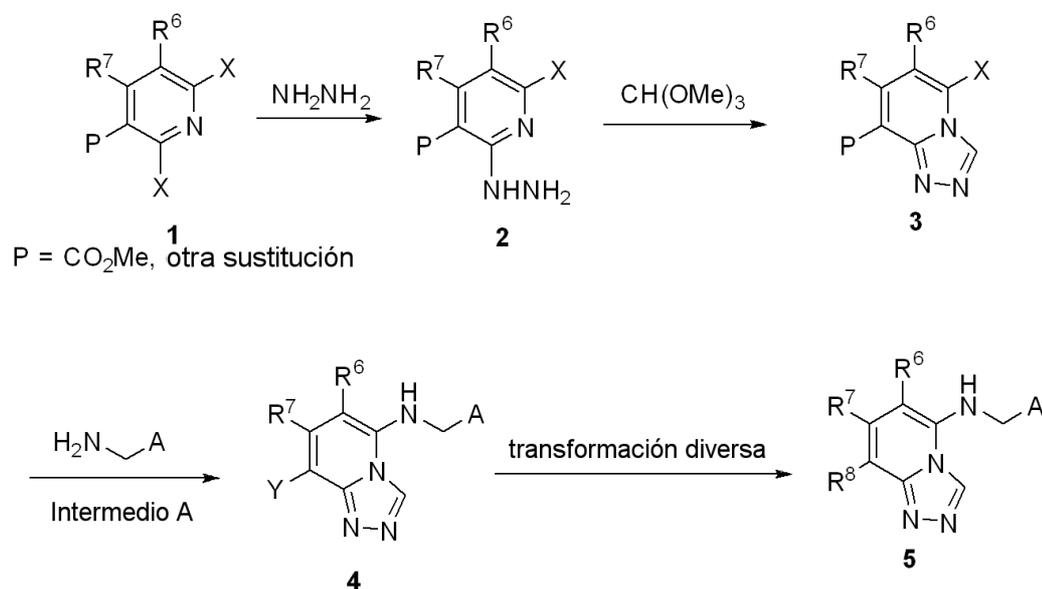
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



5

En general, en el Esquema 1, la piridina sustituida **1** se trató con hidrazina para formar el intermedio **2**, que se transformó en el producto ciclado **3** tras el tratamiento con ortoformiato de trimetilo u ortoformiato de trietilo. Posteriormente, se trató **3** con la amina apropiada para generar **4**, que se transformó en el producto **5** mediante una reacción de acoplamiento cruzado con un reactivo R⁸ apropiado (por ejemplo, varios ácidos borónicos o equivalentes con un grupo R⁸ apropiado). En algunas circunstancias, se utilizó **4'** protegido en el paso de acoplamiento o desplazamiento para dar lugar al compuesto **5'**, que proporcionó el compuesto **5** después de la desprotección.

10

Como alternativa, en el Esquema 2, la sustitución del arilo C8 se generó a partir del intermedio **6** protegido y sustituido de manera apropiada para obtener el compuesto **5'** que se transformó posteriormente en **5**.

15

En otros casos, en el Esquema 3, la sustitución en C-8 se puede producir primero para obtener el intermedio **7**, que se transformó en el compuesto **5** mediante los correspondientes desplazamientos.

20

En otros casos, como se describe en el Esquema 4, el compuesto **5** se podría obtener con una secuencia de reacción similar a la descrita en el Esquema 1 comenzando a partir de una piridina sustituida de manera diferente **1a**. El anillo arilo C-8 se construyó mediante un método diferente en los últimos pasos para generar el compuesto **5**.

MÉTODOS GENERALES

25

Se utilizaron los siguientes métodos en los Ejemplos ejemplificados, excepto cuando se señala otra cosa.

La purificación de los intermedios y productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo utilizando cartuchos de SiO₂ preempacutados eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo o DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. Para las aminas muy polares, se utilizaron gradientes de DCM y NH₃ 1 M en MeOH. La HPLC preparativa en fase inversa se llevó a cabo utilizando columnas C18 con UV de 214 nm y 254 nm o detección de LCMS prep eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua con un 0,1% de

30

ES 2 798 424 T3

TFA) y Disolvente B (acetonitrilo con un 0,1% de TFA) o con gradientes del Disolvente A (agua con un 0,05% de TFA) y Disolvente B (acetonitrilo con un 0,05% de TFA) o con gradientes del Disolvente A (agua con un 0,05% de amoniaco) y Disolvente B (acetonitrilo con un 0,05% de amoniaco).

5 Métodos de LC/MS empleados en la caracterización de los ejemplos

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

10 Método A: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,2 min, manteniendo 1 min un 95% de B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm.

15 Columna: SunFire® C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm

Tasa de flujo: 2 mL/min

Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético, 99,9% de agua

20 Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético, 99,9% de acetonitrilo

Método B: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,5 min, manteniendo 1 min un 95% de B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm.

25 Columna: XBridge® C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm

Tasa de flujo: 2 mL/min

30 Disolvente A: agua con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM

Disolvente B: acetonitrilo.

35 Método C: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,2 min, manteniendo 1,3 min un 95% de B, de un 95% a un 5% de B a lo largo de 0,01 min;

Visualización UV a 214 nm y 254 nm.

40 Columna: SunFire® C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm

Tasa de flujo: 2 mL/min

Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético, 99,9% de agua

45 Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético, 99,9% de acetonitrilo

Método D: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,4 min, manteniendo 1,6 min un 95% de B, de un 95% a un 5% de B a lo largo de 0,01 min;

50 Visualización UV a 214 nm y 254 nm.

Columna: XBridge® C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm

Tasa de flujo: 1,8 mL/min

55 Disolvente A: agua con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM

Disolvente B: acetonitrilo.

60 Método E: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,5 min, manteniendo 1 min un 95% de B;
Visualización UV a 214 nm y 254 nm.

65 Columna: XBridge® C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm

Tasa de flujo: 2 mL/min

Disolvente A: agua con hidrogenocarbonato de amonio 10 mM

5 Disolvente B: acetonitrilo.

Método F: Gradiente lineal de un 5% a un 95% de B a lo largo de 1,5 min, manteniendo 1 min un 95% de B;

Visualización UV a 214 nm, 254 nm y 300 nm

10 Columna: XBridge[®] C18 4,6 x 30 mm 2,5 μm

Tasa de flujo: 1,8 mL/min

15 Disolvente A: agua con un 0,1% de amoniaco

Disolvente B: acetonitrilo.

Método G: Gradiente lineal de un 10% a un 95% de B a lo largo de 2 min, manteniendo 1 min un 95% de B;

20 Visualización UV a 214 nm, 254 nm y 300 nm

Columna: Sunfire[®] C18 4,6 x 30 mm 2,5 μm

25 Tasa de flujo: 1,8 mL/min

Disolvente A: agua

Disolvente B: MeOH con un 0,1% de ácido fórmico.

30 RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron con espectrómetros con transformada de Fourier Bruker que funcionaban a las siguientes frecuencias: ¹H RMN: 400 MHz (Bruker). ¹³C RMN: 100 MHz (Bruker). Los datos de los espectros se presentan en el siguiente formato: desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm a campo bajo respecto a un patrón interno de tetrametilsilano (δ unidades, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o referenciado respecto a los picos del disolvente, los cuales en el espectro de ¹H RMN aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CD₃CN y 7,24 ppm para CDCl₃, y los cuales en el espectro de ¹³C RMN aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C RMN se sometieron a desacoplamiento de protón.

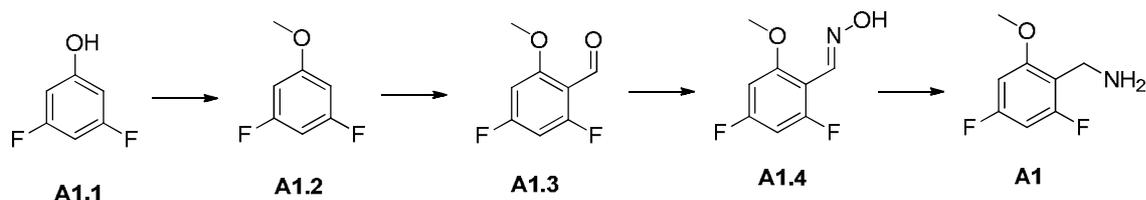
V. EJEMPLOS

45 Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado utilizando los métodos divulgados en la presente. Los siguientes ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no se pretende que limiten el alcance de la divulgación.

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida se pueden adquirir por lo general de proveedores que no excluyen los comerciales tales como TCI Fine Chemicals (Japón), Shanghai Chemhere Co., Ltd.(Shanghái, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrania), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (EE. UU.), Matrix Scientific (EE. UU.), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrania), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, EE. UU.), Oakwood Products, Inc. (EE. UU.), Apollo Scientific Ltd. (Reino Unido), Allichem LLC. (EE. UU.) y Ukrorgsyntez Ltd (Letonia). Sigma-Aldrich Corporation, PharmaBlock (Nanjing) R&D Co. Ltd, Accela ChemBio Co., Ltd, Alputon (SHANGHÁI) Phamatech Co., Ltd., J&K Scientific Ltd

INTERMEDIOS

60 Intermedio **A1**: (2,4-Difluoro-6-metoxifenil)metanamina



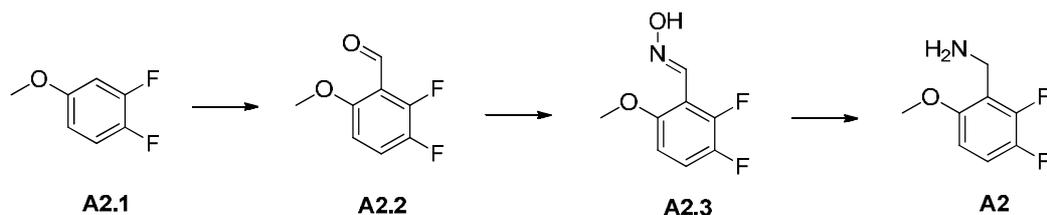
5 **1,3-Difluoro-5-metoxibenceno (A1.2)**: A una suspensión agitada de **A1.1** (12,5 g, 96 mmol) y K_2CO_3 (66,0 g, 480 mmol) en acetona (400 mL) se añadió yoduro de metilo (27 mL, 480 mmol) en una porción. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta ta, se eliminó el exceso de disolvente al vacío y se añadieron 150 mL de H_2O , que se extrajeron con Et_2O (2 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH ac. (0,1 M, 100 mL) y H_2O (100 mL) de manera secuencial, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,0 g, 80%) como un aceite incoloro. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,81 (s, 3H), 6,43 - 6,46 (m, 3H).

10 **2,4-Difluoro-6-metoxibenzaldehído (A1.3)**: A una solución de **A1.2** (11,0 g, 76,4 mmol) en 100 mL de DCM a 0 °C se añadió gota a gota $TiCl_4$ (12,5 mL, 114,8 mmol) y después dicloro(metoxi)metano (9,0 mL, 91,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min y se permitió que se calentara hasta ta durante 30 min. Después de diluir con 150 mL de DCM, la mezcla se vertió sobre hielo triturado. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice que se eluyó con PE/ $EtOAc$ = 10/1 para obtener el compuesto del título (4,5 g, 31%) como un sólido blanco. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,95 (s, 3H), 6,50 - 6,53 (m, 2H), 10,35 (s, 1H).

15 **(E)-Oxima de 2,4-difluoro-6-metoxibenzaldehído (A1.4)**: A una mezcla de **A1.3** (4,5 g, 26,2 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (3,6 g, 52,4 mmol) en una mezcla de disolventes de MeOH (50 mL) y H_2O (50 mL) se añadió NaOH (3,1 g, 78,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El disolvente se concentró y el residuo se diluyó con $EtOAc$ (100 mL). La solución obtenida se lavó con HCl (1N, 80 mL), $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica combinada se concentró para obtener el compuesto del título (4,8 g, 96%). LC-MS: $[MH]^+$ = 188,1.

20 **Intermedio A1**: Una mezcla de **A1.4** (1000 mg, 5,2 mmol) y Ni Raney (0,92 g, 10,7 mmol) en MeOH (100 mL) y $NH_3 \cdot H_2O$ (14 mL) se agitó a ta con un globo de H_2 durante toda la noche. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (900 mg, 98%). LC-MS: $[MH]^+$ = 174,1.

25 **Intermedio A2: (2,3-Difluoro-6-metoxifenil)metanamina**

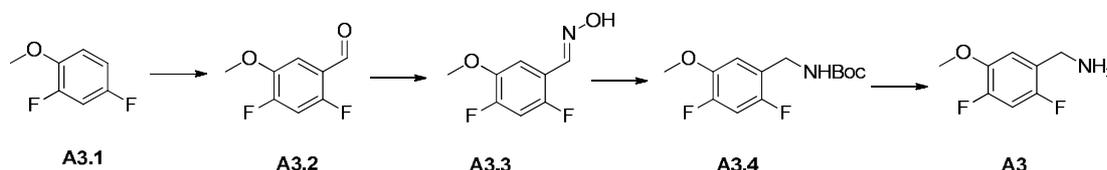


35 **1,3-Difluoro-5-metoxibenceno (A2.2)**: A una solución de LDA (23,4 mL) en 25 mL de THF se añadió gota a gota **A2.1** (4,68 g, 32,5 mmol) en 10 mL de THF a -70 °C en N_2 . La mezcla se agitó durante 1 h a -70 °C, a continuación se añadió gota a gota DMF (3,74 mL), la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a -70 °C y a continuación, se calentó hasta ta. La reacción se desactivó con 3 mL de CH_3COOH y 40 mL de H_2O , se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100 mL), HCl 1 N (100 mL), y salmuera (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/ $EtOAc$ = 5:1) para obtener el compuesto del título (2,9 g, 51,8%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[MH]^+$ = 173,2.

40 **(E)-Oxima de 2,3-difluoro-6-metoxibenzaldehído (A2.3)**: Una mezcla de **A2.2** (2,9 g, 16,9 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (2,3 g, 33,8 mmol), CH_3OH (45 mL) y NaOH (2,7 g, 67,6 mmol) en agua (45 mL) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró y al residuo se añadió acetato de etilo (200 mL). A continuación, las capas orgánicas se lavaron con HCl 1 N (50 mL × 2), $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para obtener el compuesto del título (2,2 g, 70%) como un sólido blanco. LC-MS: $[MH]^+$ = 187,8.

Intermedio **A2**: Una mezcla de **A2.3** (2,2 g, 11,8 mmol), CH₃OH (200 mL), NH₄OH (30 mL), y Ni Raney (1,5 g) se agitó durante 16 h a 20 °C en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (2 g, 98%) como un aceite incoloro. LCMS: [MH]⁺ = 173,9.

5 **Intermedio A3: (2,4-Difluoro-5-metoxifenil)metanamina**



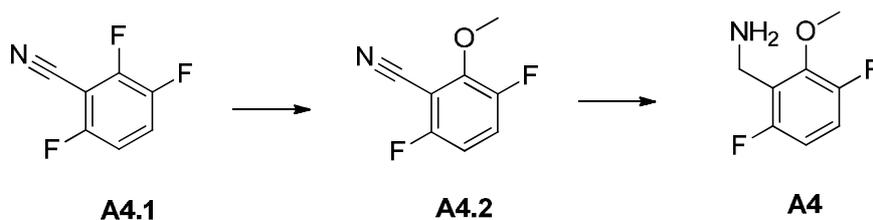
10 **2,4-Difluoro-5-metoxibenzaldehído (A3.2)**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **A1.3** reemplazando **A1.2** con **A3.1**. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 6,99 (t, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

(E)-Oxima de 2,4-difluoro-5-metoxibenzaldehído (A3.3): El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **A1.4** reemplazando **A1.3** con **A3.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 188,1.

15 **2,4-Difluoro-5-metoxibencilcarbamato de tert-butilo (A3.4)**: A una solución de **A3.3** (11,7 g, 62,6 mmol) y Boc₂O (20,5 g, 93,9 mmol) en 400 mL de MeOH se añadió Pd/C (2,5 g, 10% p). La mezcla se evacuó al vacío y después de rellenó con H₂ con un globo cuatro veces. A continuación, se agitó a 40 °C en H₂ (4,0 MPa) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH (200 mL × 2). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (15,6 g, 91%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 218,1.

20 **Intermedio A3**: A una solución de **A3.4** (4,0 g, 14,65 mmol) en dioxano (120 mL) se añadieron 30 mL de HCl (4 mol/L). La reacción se agitó a ta durante 2 h, a continuación se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo en forma de sal de HCl. El residuo se diluyó con MeOH/MeCN (1/4, 250 mL), después con K₂CO₃ (6,7 g, 43,95 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta ta, el sólido se separó por filtración y el filtrado se evacuó al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/EtOAc = 0% hasta 25%) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 80,0%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,88 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 174,1.

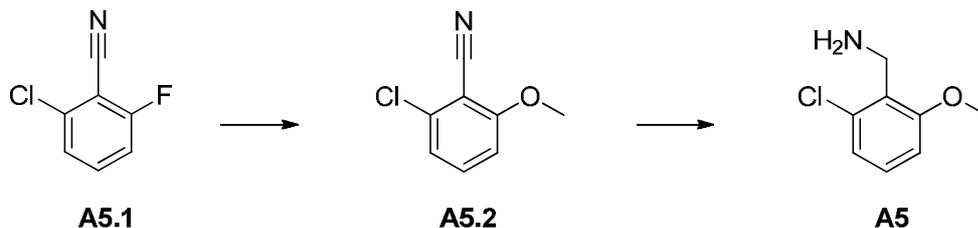
30 **Intermedio A4: (3,6-Difluoro-2-metoxifenil)metanamina**



35 **3,6-Difluoro-2-metoxibenzonitrilo (A4.2)**: Se trató metanol (10 mL) en porciones con sodio (162 mg, 7 mmol). La solución de metóxido de sodio se enfrió hasta ta y se añadió gota a gota a una solución de **A4.1** (1 g, 6,4 mol) en metanol (10 mL) a ta. La mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C, se concentró para eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA/PE = 0-50%) para obtener el compuesto del título (600 mg, 55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,18 (s, 3H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H).

40 **Intermedio A4**: A una solución de **A4.2** (600 mg, 3,55 mmol) y NH₄OH (5 mL) en CH₃OH (50 mL) se añadió Ni Raney (0,6 g) y la mezcla se agitó durante 16 h a 20 °C en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (400 g, 65%). LC-MS: [MH]⁺ = 174,1.

Intermedio A5: (2-Cloro-6-metoxifenil)metanamina

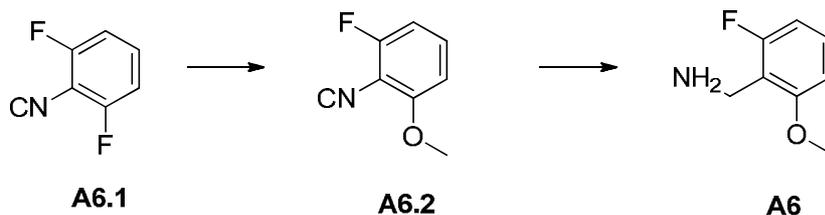


5 **2-Cloro-6-metoxibenzonitrilo (A5.2):** A una solución de **A5.1** (1,55 g, 10,0 mmol) en 100 mL de metanol anhidro se añadió metóxido de sodio (4,32 g, 80 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante toda la noche, a continuación se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes. El residuo se diluyó con 400 mL de DCM, se lavó con NH₄Cl sat. (2 × 20 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA =10:1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 89,8%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: [MH]⁺ = 168,0.

10 **Intermedio A5:** A una solución de **A5.2** (334 g, 2,0 mmol) en 10,0 mL de THF se añadió borano (2,0 mol/L). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h, a continuación se enfrió hasta ta y se desactivó con metanol. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con otros 50 mL de metanol y a continuación se eliminó de nuevo. El proceso se repitió cuatro veces para obtener el compuesto del título (300 mg, 88%) como el producto crudo, que se utilizará en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS: [MH]⁺ = 172,1

15

Intermedio **A6:** (2-Fluoro-6-metoxifenil)metanamina



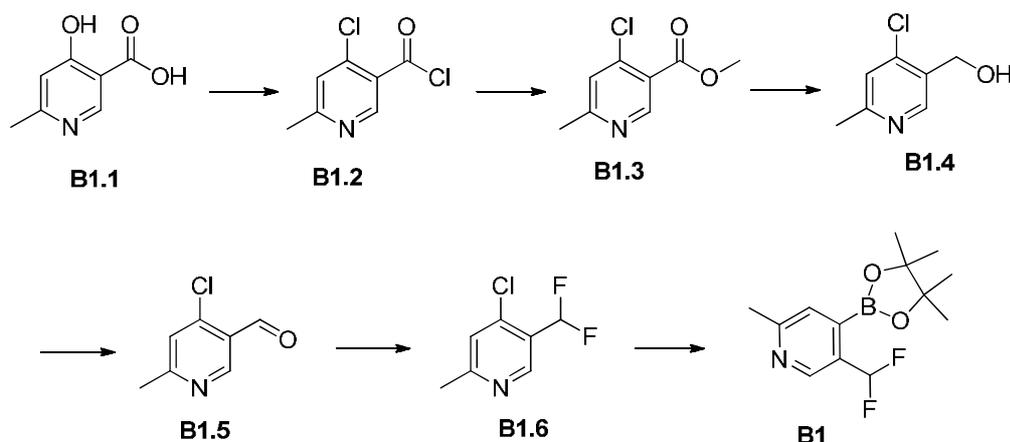
20 **2-Fluoro-6-metoxibenzonitrilo (A6.2):** A una solución de **A6.1** (500 g, 3,6 mmol) en 2,5 mL de MeOH se añadió metóxido de sodio (388 g, 7,2 mmol) en porciones lentamente. La mezcla se agitó a ta durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 15 L de H₂O y el precipitado se separó por filtración y se lavó dos veces con 2,0 L de H₂O para obtener el compuesto del título (1140 g) como un sólido blanco, el producto crudo se utilizará en el siguiente paso sin una purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,96 (s, 3H), 6,79 (dd, 2H), 7,52 (dd, 1H).

25

Intermedio A6: A una solución de **A6.2** (228 g, crudo) y 145 mL de NH₄OH en 1,0 L de MeOH se añadieron 30 g de Ni Raney. La mezcla se agitó en un autoclave a 40 °C en una atmósfera de hidrógeno (25 atm) durante 8 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo pálido, que se purificó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (60 g, 54%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 156,1.

30

Intermedio **B1:** 5-(Difluorometil)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



5 **Cloruro de 4-cloro-6-metilnicotinoilo (B1.2):** Una mezcla de **B1.1** (15,3 g, 0,1 mol) en POCl_3 (200 mL) se calentó hasta $120\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (100 mL) y se concentró para obtener el compuesto del título (18 g, 100%) como un aceite amarillo pálido. El producto crudo se utilizará a continuación sin una purificación adicional.

10 **4-Cloro-6-metilnicotinato de metilo (B1.3):** A una mezcla de **B1.2** (18 g, 0,1 mol) en DCM (150 mL) se añadió MeOH (30 mL) y se agitó a ta durante 20 min. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice que se eluyó con PE/EtOAc = 5/1 para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (15,9 g, 86%). LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 186,1$.

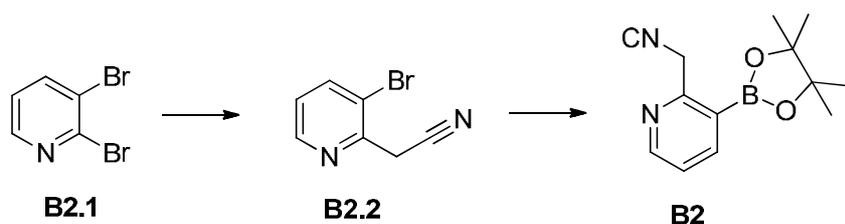
15 **4-Cloro-6-metilpiridin-3-il)metanol (B1.4):** A una solución de **B1.3** (1,0 g, 5,4 mmol) en 30 mL de metanol se añadió NaBH_4 (1,0 g, 27,0 mmol) a ta. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. El disolvente se eliminó. Se añadieron EtOAc (20 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para obtener el compuesto del título (700 mg, 82%) como un aceite incoloro. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 158,1$.

20 **4-Cloro-6-metilnicotinaldehído (B1.5):** A una mezcla de **B1.4** (700 mg, 4,458 mmol) en DCM (15 mL) se añadió MnO_2 (1,94 g, 22,29 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 18 h, se filtró, el filtrado se retiró para obtener el compuesto del título (650 mg, 93%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 174,1$.

25 **4-Cloro-5-(difluorometil)-2-metilpiridina (B1.6):** A una mezcla de **B1.5** (650 mg, 4,19 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (1,1 mL, 8,38 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, la mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice que se eluyó con PE/EtOAc = 3/1 para obtener el compuesto del título (600 mg, 81%) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,60 (s, 3H), 6,93 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

30 **Intermedio B1:** Una mezcla de **B1.6** (150 mg, 0,85 mmol), B_2Pin_2 (237 mg, 0,93 mmol), KOAc (250 mg, 2,55 mmol), s-Phos (15 mg, 0,037 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se purgó con N_2 3 veces. A continuación, la reacción sellada se agitó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió con DCM (5 mL). El sólido se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg, 60%) como un aceite marrón. El producto crudo se utilizará a continuación sin una purificación adicional. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 270,1$.

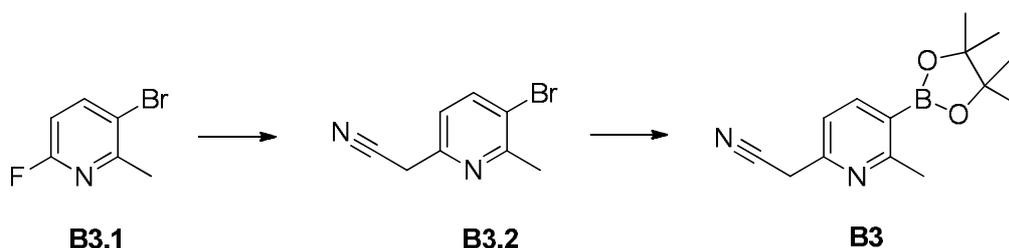
35 **Intermedio B2:** 2-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetonitrilo



5 *2-(3-Bromopiridin-2-il)acetonitrilo (B2.2)*: A la solución de MeCN (87 mg, 2,13 mmol) en THF (8 mL) se añadió *n*-BuLi (1,78 mL, 4,26 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación, se añadió lentamente **B2.1** (500 mg, 2,13 mmol) en THF (2 mL) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h, y se calentó hasta ta, se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EA (100 mL × 3), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC-Prep (fase móvil: MeCN/H₂O (10 nM) NH₄HCO₃) para obtener el compuesto del título (110 mg, 22%) como un sólido blanco. LCMS: [MH]⁺ = 197.

10 *Intermedio B2*: A una solución de **B2.2** (110 mg, 0,56 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (285 mg, 1,12 mmol) en 6 mL de dioxano se añadieron KOAc (165 mg, 1,68 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,056 mmol). La suspensión se agitó a 95 °C en N₂ durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con PE (20 mL × 2). La filtración se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (200 mg, 48%) como un aceite amarillo. LC-MS: [MH]⁺ = 245.

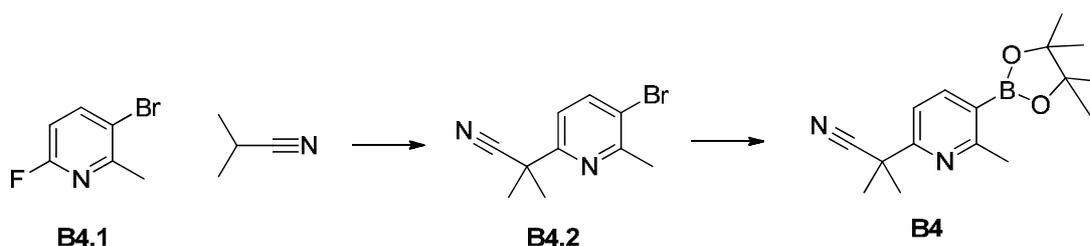
15 *Intermedio B3*: *2-(6-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetonitrilo*



20 *2-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)acetonitrilo (B3.2)*: A la solución de MeCN (142 mg, 3,47 mmol) en THF (5 mL) se añadió *n*-BuLi (3,47 mL, 3,47 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación, se añadió lentamente **B3.1** (200 mg, 1,05 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc (100 mL × 3), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC-Prep (fase móvil: MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 nM)) para obtener el compuesto del título (220 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 211,1.

25 *Intermedio B3*: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B3.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 259,2.

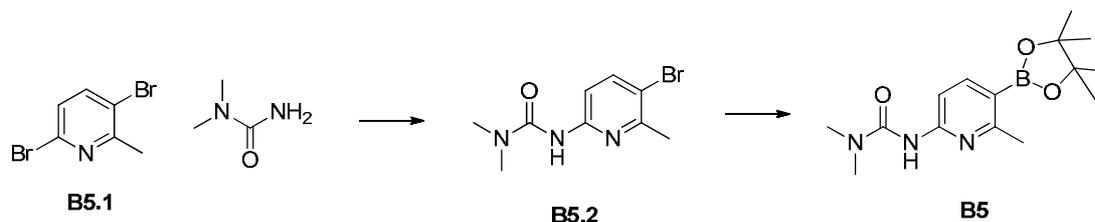
Intermedio B4: *2-Metil-2-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propanenitrilo*



30 *2-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (B4.2)*: A una solución de **B4.1** (1,0 g, 5,26 mmol) e isobutyronitrilo (1,87 mL) en tolueno (20 mL) se añadió NaHMDS (5 mL, 15,8 mmol) y se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y diluyó con agua (20 mL) y a continuación se extrajo con EA (20 mL × 3). La capa orgánica se secó y concentró, la cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (fase normal, gel de sílice; EtOAc:PE=1:4) para obtener el compuesto del título (480 mg, 38%) como un aceite gris. LC-MS: [MH]⁺ = 241,1.

35 *Intermedio B4*: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B4.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 287,1.

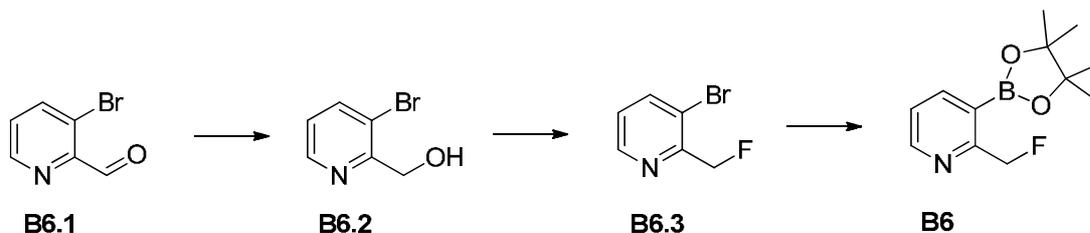
40 *Intermedio B5*: *1,1-Dimetil-3-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)urea*



5 **3-(5-Bromo-6-metilpiridin-2-il)-1,1-dimetilurea (B5.2):** A una solución de **B5.1** (502 mg, 2,0 mmol), 1,1-dimetilurea (352 mg, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (280 mg, 0,4 mmol), Xant-phos (23 mg, 0,4 mmol) y Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,0 mmol) en dioxano (10 mL) se selló en un tubo que se agitó a 100 °C durante 1 h en N₂. La mezcla se concentró y diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 3). La capa orgánica se secó y concentró, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (fase normal, gel de sílice; EA:PE=1:17) para obtener el compuesto del título (68 mg, 13%) como un sólido amarillo. LC-MS: [MH]⁺ = 257,7.

10 **Intermedio B5:** El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B5.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 306,2.

Intermedio B6: 2-(Fluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



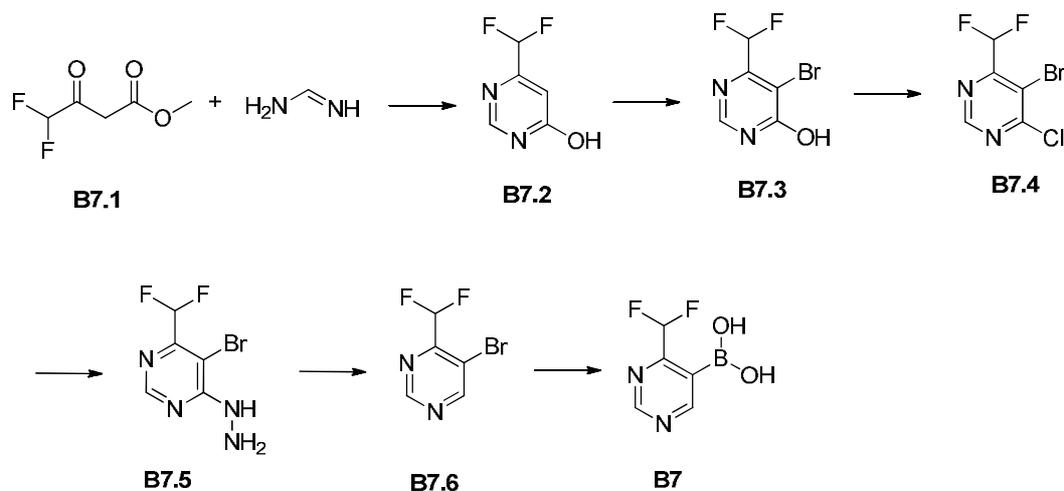
15

20 **(3-Bromopiridin-2-il)metanol (B6.2):** Una mezcla de **B6.1** (480 mg, 2,58 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaBH₄ (390 mg, 10,32 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 4 h, a continuación se concentró, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (400 mg, 82%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 188,0.

25 **3-Bromo-2-(fluorometil)piridina (B6.3):** A una mezcla de **B6.2** (300 mg, 1,6 mmol) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota DAST (1,03 g, 6,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y a continuación, se desactivó con NaHCO₃ sat. (40 mL), se extrajo con DCM (40 mL × 2), la capa orgánica se lavó con salmuera (40 mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó en gel de sílice (0-50% de EtOAc en PE) para obtener el compuesto del título (120 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,60 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

30 **Intermedio B6:** El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B6.3**. LC-MS: [MH]⁺ = 238,2.

Intermedio B7: Ácido (4-(difluorometil)pirimidin-5-il)borónico



6-(Difluorometil)pirimidin-4-ol (**B7.2**): Una mezcla de metil **B7.1** (6,4 g, 38,5 mmol), formimidamida (4,0 g, 38,5 mmol) y CH_3ONa (2,7 g, 50,1 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en 50 mL de agua. El pH de la solución se ajustó a ~4. Después de enfriar hasta 5 °C, el sólido se filtró para obtener el compuesto del título (6,0 g, 98%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 147,1$.

5-Bromo-6-(difluorometil)pirimidin-4-ol (**B7.3**): Una mezcla de **B7.2** (6,0 g, 38,5 mmol) y NBS (7,5 g, 42,4 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 40 °C durante 4 h. Se añadieron agua, 100 mL, y EA (100 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para obtener el compuesto del título (4,5 g, 49%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 224,9$.

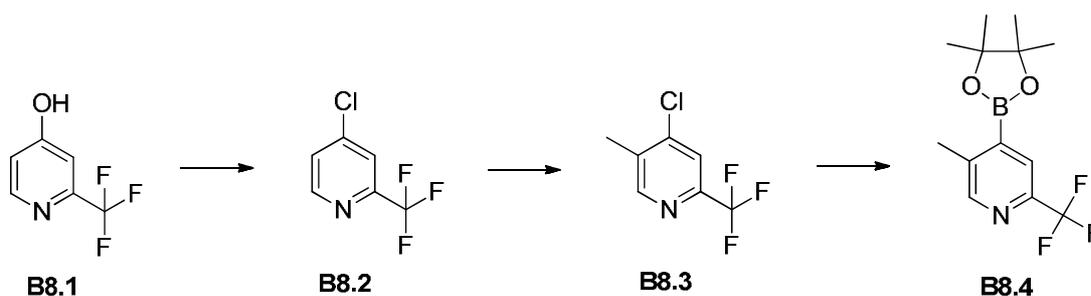
5-Bromo-4-cloro-6-(difluorometil)pirimidina (**B7.4**): Una mezcla de **B7.3** (4,5 g, 20,1 mmol) en POCl_3 (20 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se concentró, el residuo se vertió sobre hielo-agua (10 mL) y a continuación se extrajo con DCM (20 mL \times 2). La fase orgánica se concentró y purificó con cromatografía en columna de gel de sílice que se eluyó con PE/EtOAc = 5/1 para obtener el compuesto del título (3,2 g, 67%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,87 (t, 1H), 9,02 (s, 1H).

5-Bromo-4-(difluorometil)-6-hidrazinilpirimidina (**B7.5**): A una mezcla de **B7.4** (2,0 g, 8,2 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió gota a gota hidrazina hidratada (1,03 g, 20,6 mmol) en EtOH (10 mL) a 0 °C. Después de agitar 10 min, se añadió H_2O (5 mL). El sólido se filtró para obtener el compuesto del título (1,8 g, 90%) como un sólido amarillo. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 239,1$.

5-Bromo-4-(difluorometil)pirimidina (**B7.6**): A una mezcla de MnO_2 (6,6 g, 75,3 mmol) en CHCl_3 (20 mL) se añadió **B7.5** (1,8 g, 7,53 mmol) en CHCl_3 (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. El MnO_2 se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice que se eluyó con PE/EtOAc = 5/1 para obtener el compuesto del título (0,7 g, 44%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,80 (t, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

Intermedio **B7**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B7.6**. LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 175,1$.

Intermedio **B8**: 5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

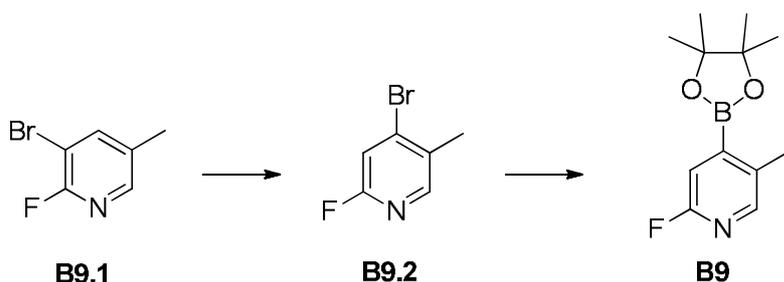


5 **4-Cloro-2-(trifluorometil)piridina (B8.2):** Una mezcla de **B8.1** (2,0 g, 12,3 mmol) en POCl₃ (10 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. A continuación, se retiró el POCl₃ extra. El residuo se vertió sobre hielo-agua (30 mL). El sólido se filtró para obtener el compuesto del título (1,5 g, 68%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

10 **4-Cloro-5-metil-2-(trifluorometil)piridina (B8.3):** A una mezcla de **B8.2** (1,5 g, 8,3 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota LDA (6 mL, 12 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (1,4 g, 9,96 mmol). Se permitió que la reacción se calentara hasta TA, se agitó durante toda la noche y a continuación se desactivó con NH₄Cl sat. (15 mL) y se extrajo con Et₂O (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se concentró para obtener el compuesto del título (1,5 g, 94%) como un aceite amarillo.

Intermedio B8: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B8.3**. LC-MS: [MH]⁺ = 288,1.

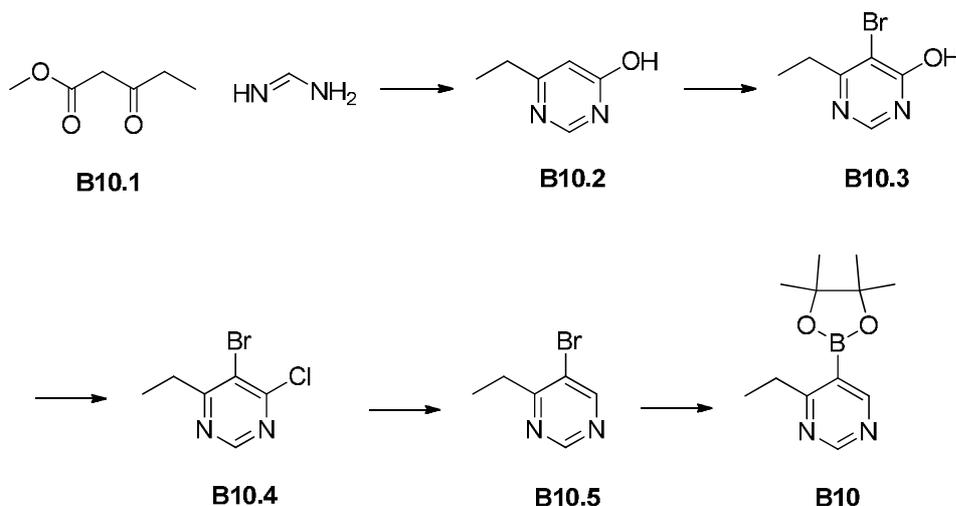
15 **Intermedio B9: 2-Fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



20 **4-Bromo-2-fluoro-5-metilpiridina (B9.2):** A una solución de **B9.1** (300 mg, 1,596 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió LDA (2 M, 0,8 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se desactivó con 10 mL de H₂O y se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). La fase orgánica combinada se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (fase normal, gel de sílice, PE:EtOAc=0-100%, UV254 y UV280) para obtener el compuesto del título (130 mg, 43%) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,37 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).

25 **Intermedio B9:** El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando 2-(3-bromopiridin-2-il)acetronitrilo (**B2.2**) con 4-bromo-2-fluoro-5-metilpiridina (**B9.2**). LC-MS: [MH]⁺ = 238,1.

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



30 **6-Etilpirimidin-4-ol (B10.2):** Una mezcla de metil **B10.1** (20 g, 154 mmol), acetato de formamidina (20 g, 192 mmol), CH₃ONa (20 g, 370 mmol) y CH₃OH (160 mL) se agitó durante 16 h a 20 °C. La mezcla se diluyó con agua (40 mL), se

añadió CH₃COOH (20 mL) para ajustar el pH a 7, se evaporó, posteriormente se diluyó con agua (40 mL), se extrajo con EA (100 mL x 4), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El sólido resultante se purificó con EtOAc (30 mL) y se filtró para obtener el compuesto del título (7 g, 37%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 125,2.

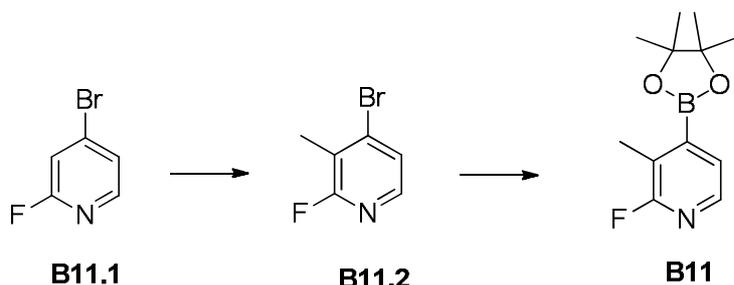
5 **5-Bromo-6-etilpirimidin-4-ol (B10.3)**: A una mezcla de **B10.2** (5 g, 40 mmol) y NaHCO₃ (3,36 g, 40 mmol) en H₂O (15 mL) se añadió gota a gota Br₂ (6,39 g, 40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a ta, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), se concentró y se purificó en gel de sílice (PE/EA = 0-100%) para obtener el compuesto del título (4 g, 47%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 205,2.

10 **5-Bromo-4-cloro-6-etilpirimidina (B10.4)**: Una mezcla de **B10.3** (2 g, 10 mmol), mmol) en POCl₃ (10 mL) se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió sobre hielo-agua y se neutralizó con una solución de NaOH al 30% hasta pH = 5-7 a 0 °C, se extrajo con EA (50 mL x 2), se concentró y se purificó en gel de sílice (PE/EA=0-50%) para obtener el compuesto del título (1,3 g, 58%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (t, 3H), 2,93 (c, 2H), 8,89 (s, 1H).

15 **5-Bromo-4-etilpirimidina (B10.5)**: Una mezcla de **B10.4** (1,3 g, 5,9 mmol), pTSH (3,3 g, 17,7 mmol) en CH₃Cl (20 mL) se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró, a continuación se añadió Na₂CO₃ al 10% (20 mL) y se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (PE/EtOAc = 0-30%) para obtener el compuesto del título (450 mg, 40%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (t, 3H), 2,95 (c, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).

20 **Intermedio B10**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B10.5**. LC-MS: [MH]⁺ = 235,1.

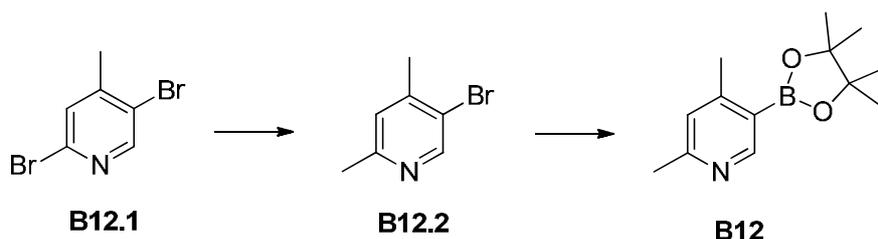
25 **Intermedio B11: 2-Fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



30 **4-Bromo-2-fluoro-3-metilpiridina (B11.2)**: A una mezcla de **B11.1** (2 g, 11,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió gota a gota una solución de LDA (2 M, 8,5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y a continuación, se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,8 g, 34 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se calentó hasta ta a lo largo de 1 h. La mezcla se desactivó con NH₄Cl sat. (50 mL) a 0 °C, a continuación, se extrajo con EA (60 mL x 3), las fases orgánicas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (PE/EtOAc = 0-50%) para obtener el compuesto del título (1 g, 47%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,35 (s, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

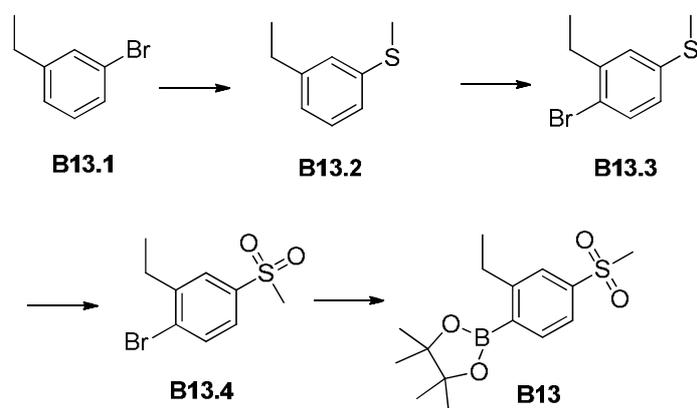
35 **Intermedio B11**: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B11.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 238,1.

40 **Intermedio B12: 2,4-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**



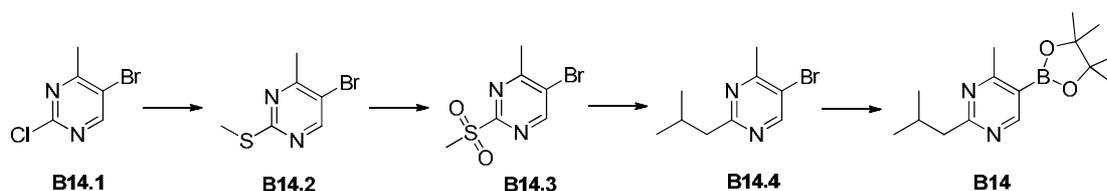
- 5 **5-Bromo-2,4-dimetilpiridina (B12.2):** En un matraz de tres bocas, se colocaron **B12.1** (2,51 g, 10,0 mmol) en THF seco (50 mL) y Pd(PPh₃)₄ (1,15 g, 1,0 mmol). La mezcla se protegió en N₂ y se agitó a 0 °C. Se añadió lentamente MeMgBr/THF (15 mL, 15,0 mmol, 1 mol/L). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta ta, la mezcla de reacción se desactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica se lavó con H₂O (50 mL × 2) y salmuera (50 mL), a continuación, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage (PE/EtOAc = 5%-10%) para proporcionar el compuesto del título (301 mg, 16,2%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,35 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).
- 10 **Intermedio B12:** El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B12.2**. LC-MS: [MH]⁺ = 234,2.

Intermedio B13: 2-(2-Etil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 15 **(3-Etilfenil)(metil)sulfano (B13.2):** A una mezcla de **B13.1** (3 g, 16 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota *n*-BuLi (7,7 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C, y a continuación se añadió gota a gota 1,2-dimetildisulfano (3 g, 32 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C, y se calentó hasta ta a lo largo de 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió NH₄Cl (50 mL), a continuación se extrajo con EA (50 mL × 3), la capa orgánica se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (100 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 0-20%) para obtener el compuesto del título (1,7 g, 70%) como un aceite incoloro.
- 20 **(4-Bromo-3-etilfenil)(metil)sulfano (B13.3):** Una mezcla de **B13.2** (456 g, 3 mmol) en AcOH (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota Br₂ (479 g, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE) para obtener el compuesto del título (600 mg, 86%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,75 (c, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).
- 25 **1-Bromo-2-etil-4-(metilsulfonyl)benzeno (B13.4):** A una mezcla de **B13.3** (600 mg, 2,6 mmol) en DCM (20 mL) se añadió *m*CPBA (1,34 g, 7,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a 25 °C, a continuación se añadió NaOH 1N (40 mL) y se extrajo con DCM (50 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (PE/EtOAc = 0-50%) para obtener el compuesto del título (350 mg, 51%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 (t, 3H), 2,81 (c, 2H), 3,25 (s, 3H), 7,67 (dd, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H).
- 30 **Intermedio B13:** El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando 2-(3-bromopiridin-2-il)acetronitrilo (**B2.2**) con 1-bromo-2-etil-4-(metilsulfonyl)benzeno (**B13.4**).

Intermedio B14: 2-iso-Butil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



5 **5-Bromo-4-metil-2-(metiltio)pirimidina (B14.2)**: Se añadió metanodiolato de sodio (1,04 g, 11,6 mmol) en porciones a una solución de **B14.1** (2,0 g, 9,66 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 16 h, a continuación se vertió sobre agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se secó con Na₂SO₄, a continuación se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,0 g, 94,5 %) como un aceite amarillo. LC-MS: [MH]⁺ = 218,8.

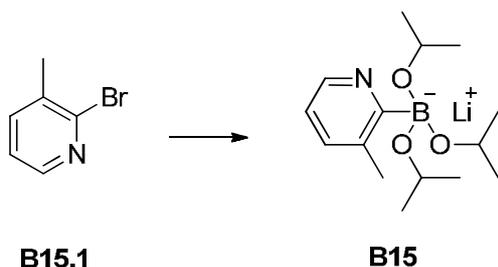
10 **5-Bromo-4-metil-2-(metilsulfonyl)pirimidina (B14.3)**: Se añadió *m*-CPBA (7,4 g, 36,5 mmol) a una solución de **B14.2** (2,0 g, 9,1 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 16 h, a continuación se desactivó con H₂O (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 3). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso (100 mL × 2), H₂O (100 mL), salmuera (100 mL), a continuación se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 10%~30%) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,8 g, 71,4%). LC-MS: [MH]⁺ = 251,0.

15 **5-Bromo-2-isobutil-4-metilpirimidina (B14.4)**: A una suspensión de **B14.3** (1,2 g, 4,78 mmol) en éter seco (100 mL), se añadió gota a gota bromuro de isobutilmagnesio (5,74 mL, 5,74 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h a ta, se desactivó con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (50 mL×3). La capa orgánica se lavó con H₂O (50 mL), salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄ y a continuación, se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EtOAc = 10:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,0 g, 75,6%). LC-MS: [MH]⁺ = 229,1.

20

Intermedio B14: El compuesto del título se preparó mediante un método similar al de **B2** reemplazando **B2.2** con **B14.4**. LC-MS: [MH]⁺ = 277,2.

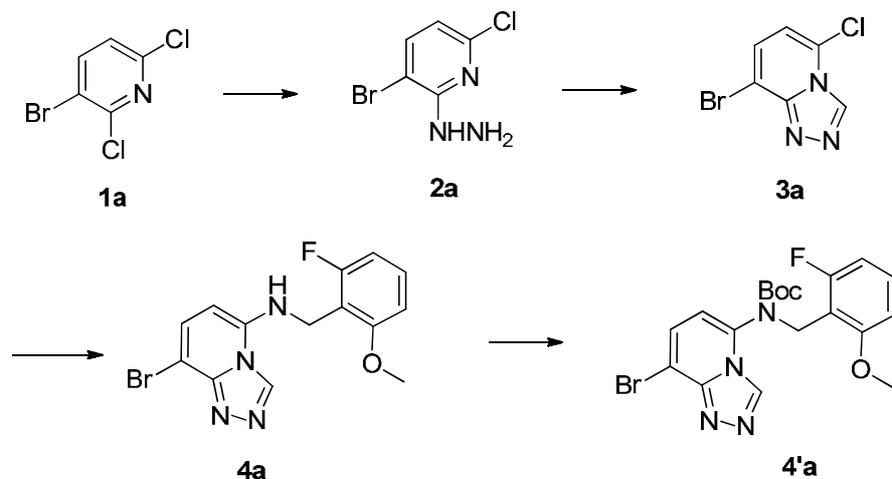
25 **Intermedio B15**: *Triisopropoxi(3-metilpiridin-2-il)borateil)pirimidina de litio*



30 Se disolvió **B15.1** (1 g, 5,81 mmol) en THF (5 mL). Las soluciones resultantes se enfriaron hasta -78 °C durante 10 min, en cuyo momento se añadió lentamente *n*-BuLi/ciclohexano (2 M, 3,2 mL) a lo largo de 20 min. Después de mantener la temperatura por debajo de -78 °C durante 40 min, se añadió gota a gota triisopropilborato a lo largo de 10 min, a continuación se agitó a -78 °C durante 1 h, posteriormente se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 18 h. Se añadió isopropanol (1 mL), a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se permitió que reposara sin agitación durante 10 min más. El precipitado resultante se recogió por filtración, a continuación se lavó con THF y se secó en N₂

35 durante 1,5 h para obtener el compuesto del título (1,2 g, 72%). LC-MS: [MH]⁺ = 138 (la masa procedió del correspondiente ácido borónico).

Intermedio B16: 2,4-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina



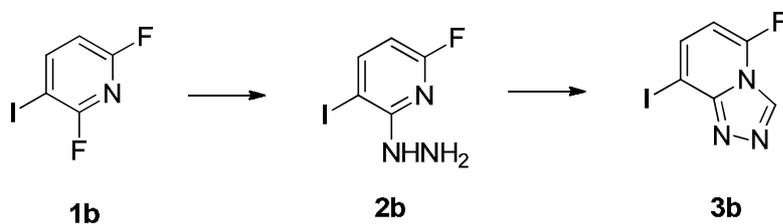
3-Bromo-6-cloro-2-hidrazinilpiridina (**2a**): Una mezcla de **1a** (4 g, 17,63 mmol) e hidrazina hidratada (4 mL, 98%) en EtOH (80 mL) se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de enfriar, el sólido se filtró y se lavó con EtOH (10 mL). El sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título (2,1 g, 44%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,30 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 222.

8-Bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (**3a**): Una mezcla de **2a** (2,1 g, 9,44 mmol) en trimetoximetano (15 mL, 137 mmol) se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, el sólido se filtró y se lavó con PE, a continuación el sólido se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g, 68%). LC-MS: [MH]⁺ = 232.

8-Bromo-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina (**4a**): A una solución de **3a** (1 g, 4,33 mmol) en EtOH (0,5 mL) se añadió (2-fluoro-6-metoxifenil)metanamina (1,5 g, 9,68 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 8 h. Se añadieron 5 mL de EtOAc y se filtraron para obtener un sólido blanco, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 30%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 351.

Intermedio **4'a**: La mezcla de **4a** (4,9 g, 14,0 mmol), (Boc)₂O (6,1 g, 28,0 mmol), DIEA (5,4 g, 42,0 mmol) y DMAP (340 mg, 2,8 mmol) en MeCN (100 mL) se desgasificó con N₂ y a continuación, se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EA (150 mL × 3), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA/OAc = 5 : 1 a 1 : 2) para obtener el compuesto del título (5,8 g, 92%) como un sólido amarillo. LCMS: [MH]⁺ = 453,0.

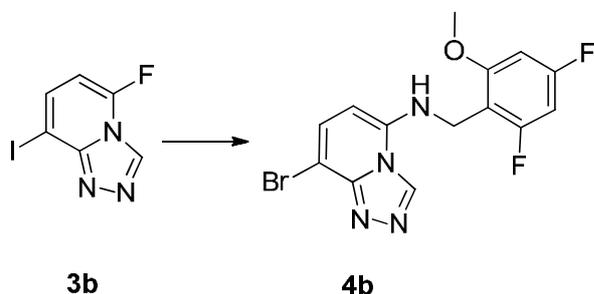
Los intermedios **4b** y **4c** se prepararon utilizando procedimientos similares al de **4a** y con la modificación de su respectivo Intermedio **3b** y **3c**. Por ejemplo, el Intermedio **3b**: 5-fluoro-8-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina se preparó de la siguiente manera:



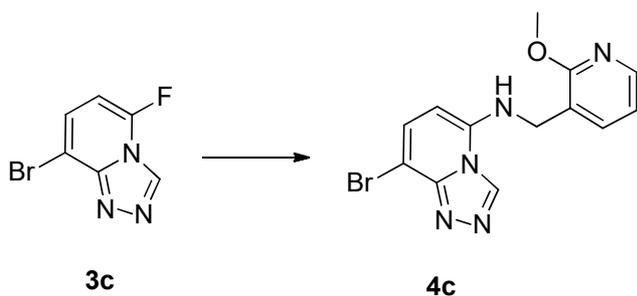
6-Fluoro-2-hidrazinil-3-yodopiridina (**2b**): A una mezcla de **1b** (3,5 g, 12,78 mmol) en EtOH (28 mL) se añadió hidrazina hidratada (3,5 mL). La mezcla se calentó a 30 °C durante 4 h y a continuación, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío. El producto crudo se recristalizó con EtOH para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 28%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,14 (dd, 1 H), 7,99 (t, 1 H). LC-MS: [MH]⁺ = 254.

Intermedio **3b**: Una mezcla de **2b** (840 mg, 3,32 mmol) en trimetoximetano (0,8 mL) se calentó a 100 °C durante 80 min. A continuación, a la mezcla se añadió una gota de TFA a 100 °C. Después de agitar a 100 °C durante 10 min, la mezcla

se concentró para eliminar el trimetoximetano y TFA para obtener el compuesto del título (830 mg, 95%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 6,74 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 9,65 (s, 1H). LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 264$.

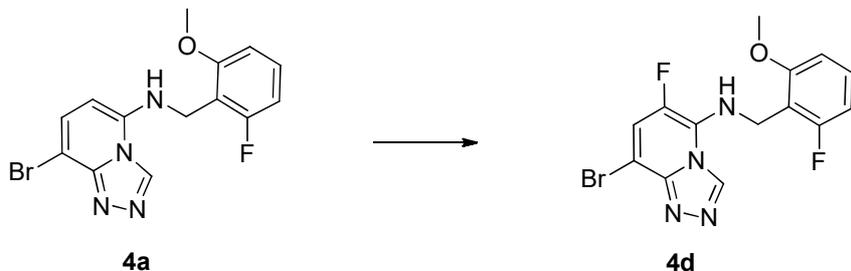


5



Preparación del intermedio 6-fluorado **4d**: 8-Bromo-6-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina (**4d**)

10



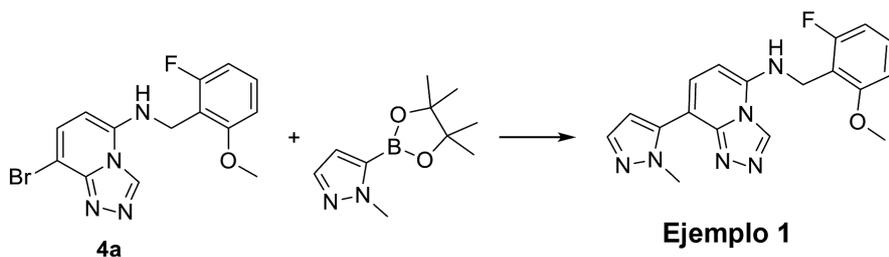
15

A una mezcla de **4a** (540 mg, 1,6 mmol) en MeOH (24 mL) y MeCN (36 mL) se añadió tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (544 mg, 1,6 mmol) lentamente en un intervalo de 5 min. A continuación, la mezcla se agitó a ta durante 10 min. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante TLC-Prep (DCM/MeOH = 10/1) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (150 mg, 26%). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,68 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 6,78 - 6,86 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). LC-MS: $[\text{MH}]^+ = 369,1$.

20

Ejemplo 1

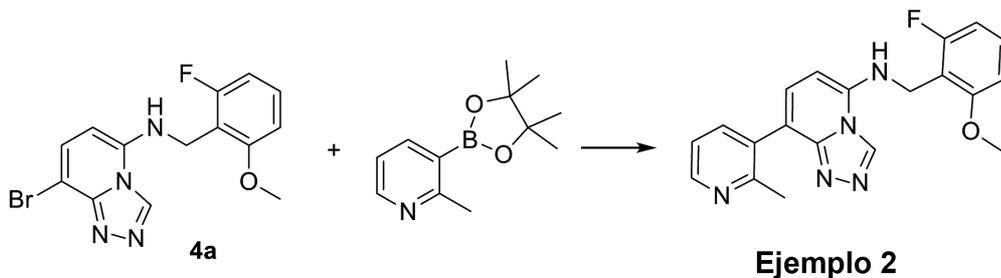
N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



A una solución de **4a** (50 mg, 0,142 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (59,2 mg, 0,285 mmol) y NaHCO₃ (35,9 mg, 0,427 mmol) en dioxano (2 mL) y H₂O (1 mL) se añadió PdCl₂(dppf) (15,63 mg, 0,021 mmol) en N₂. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 35%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 6,34 - 6,36 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,88 - 6,93 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,62 - 7,64 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 353,1.

10 Ejemplo 2

N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



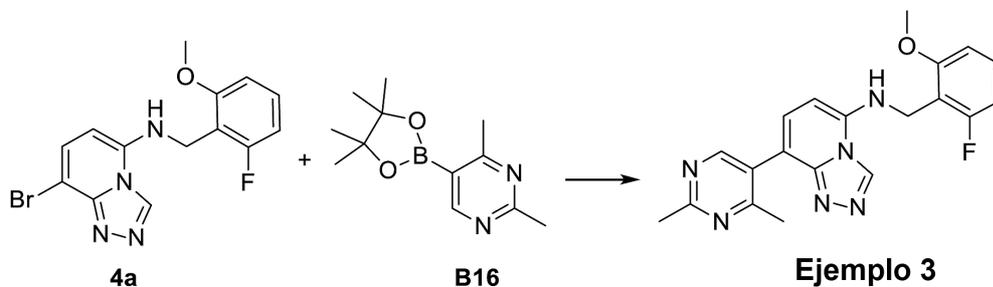
15

Una mezcla de **4a** (8 g, 22,78 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6,99 g, 31,9 mmol), PdCl₂(dppf) (1,667 g, 2,278 mmol) y Na₂CO₃ (7,24 g, 68,3 mmol) en dioxano (100 mL) y H₂O (50 mL) se colocó en N₂, se selló y se calentó a 120 °C durante 5 h con un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se extrajo con EA (100 mL×3). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (se eluyó con DCM:MeOH, de 100:3 a 100:10, columna: 120 g de gel de sílice) para obtener el compuesto del título (5,8 g, 70%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 364,1.

20

25 Ejemplo 3

8-(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



30

A una suspensión agitada de **B16** (42 g, 120 mmol), **4a** (56,2 g, 240 mmol) y NaHCO₃ (30,2 g, 360 mmol) en una solución mixta de 1,4-dioxano (500 mL) y H₂O (250 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (8,8 g, 12 mmol) en N₂. Después de agitar a 110 °C durante 1 h, la mezcla se evaporó al vacío para eliminar el 1,4-dioxano, se diluyó con DCM/MeOH (600 mL, v/v =10/1) y se filtró. Con la masa retenida en el filtro se preparó una suspensión espesa sucesivamente con agua (600 mL) a ta, y MeOH (1000 mL) a 70 °C durante 30 min. El sólido resultante se disolvió en MeOH (2000 mL) en reflujo, se filtró a través

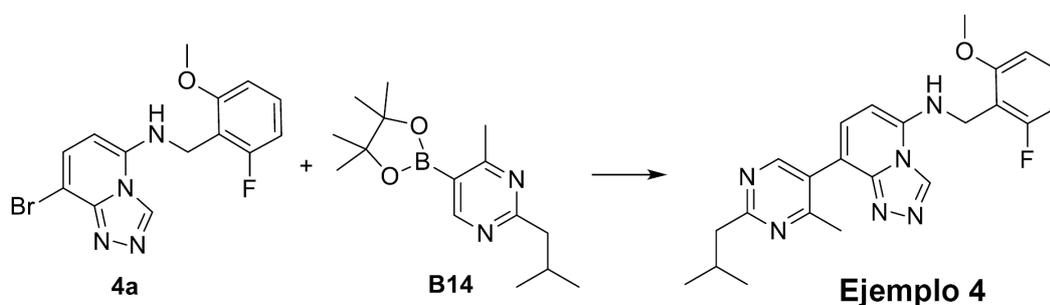
35

de celite y se concentró inmediatamente. El residuo se diluyó con acetona (200 mL), se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró para obtener el compuesto del título (19 g, 42%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,35 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 -7,45 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). LC-MS : [MH]⁺ = 379,1.

5

Ejemplo 4

N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isobutil-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3a]piridin-5-amina



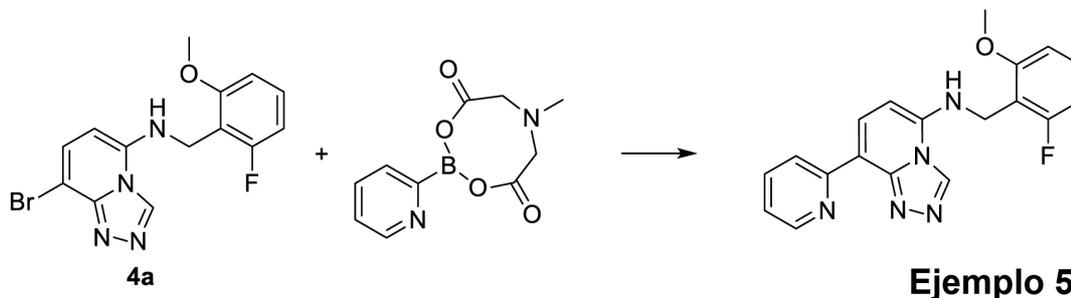
10

Una mezcla de **4a** (381,5 mg, 1,09 mmol), **B14** (601,7 mg, 2,18 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (100 mg, 0,11 mmol) y NaHCO₃ (275 mg, 3,27 mmol) en dioxano/H₂O (30 mL/15 mL) se purgó con N₂, se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta ta y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 50,2%) como un sólido amarillento: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,95 (d, 2H), 2,24 - 2,29 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,75 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 421,3.

15

Ejemplo 5

N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina



20

25

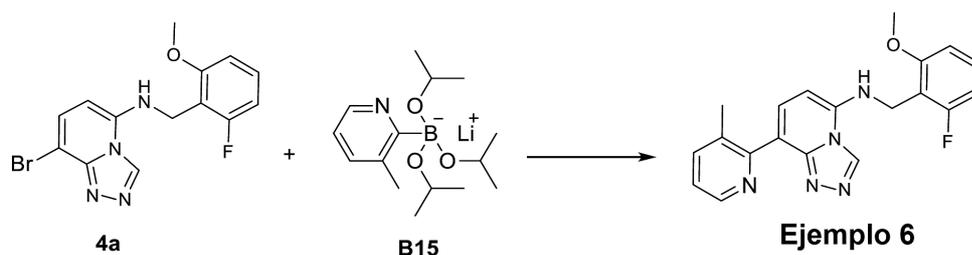
A una mezcla de **4a** (30 mg, 0,085 mmol), 6-metil-2-(piridin-2-il)-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (40,0 mg, 0,171 mmol), 2,2'-azanodiildietanol (13,47 mg, 0,128 mmol) y precatalizador X-Phos (aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) y éter *t*-butil metílico) (3,16 mg, 4,27 μmol) en DMF (1,5 mL) se añadieron K₃PO₄ (109 mg, 0,513 mmol) y Cu(OAc)₂ (11,64 mg, 0,064 mmol) rápidamente. A continuación, la mezcla se purgó con N₂ durante 30 s. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se diluyó con H₂O (10 mL), se extrajo con EA (20 mL × 3) y la capa de EA se concentró. El residuo se purificó con HPLC-Prep ácida para obtener el compuesto del título (4,2 mg, 10%) como un trifluoroacetato. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,69 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 350,0.

30

35

Ejemplo 6

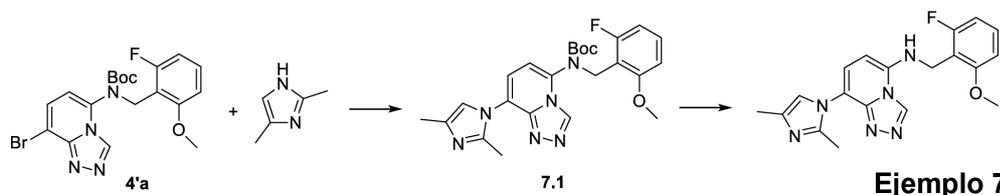
N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metilpiridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina



A DMF (2 mL), se añadieron **B15** (65,4 mg, 0,228 mmol), CuCl (3,38 mg, 0,034 mmol) y ZnCl₂ (15,52 mg, 0,114 mmol) en este orden y se desgasificó durante 5 min. Se añadieron Cs₂CO₃ (74,2 mg, 0,228 mmol) y **4a** (40 mg, 0,114 mmol) secuencialmente y la solución se desgasificó durante 5 min más. A continuación, se añadió PdCl₂(dppf) (4,17 mg, 5,70 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se añadieron salmuera (10 mL) y EA (10 mL) y se filtró. La mezcla resultante se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC-Prep básica para obtener el compuesto del título (2,5 mg, 6%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,19 (s, 3H) 3,90 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). LCMS: [MH]⁺ = 364,1.

Ejemplo 7

8-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

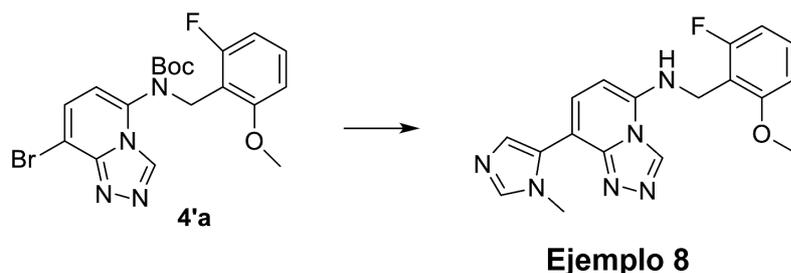


8-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-il(2-fluoro-6-metoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (**7.1**): Una suspensión de Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol) y Me₄-*t*-BuXPhos (di-*tert*-butil(2',4',6'-trisiopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano) (19,2 mg, 0,04 mmol) en 1,0 mL de dioxano anhidro se calentó a 120 °C durante 10 min en N₂. A continuación, se transfirió a una suspensión agitada de **4'a** (90 mg, 0,2 mmol), 2,4-dimetil-1*H*-imidazol (85 mg, 0,88 mmol) y K₃PO₄ (110 mg, 0,52 mmol) en 2,0 mL de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante toda la noche, a continuación se evaporó a presión reducida para obtener un residuo negro, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM:CH₃OH=0-25%, UV214 y UV254) para obtener el compuesto del título (27 mg, 15%) como un aceite amarillo. LC-MS: [MH]⁺ = 467,2.

Ejemplo 7: Una solución de **7.1** (27 mg, 0,06 mmol) en 6 mL de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se calentó en un reactor de microondas Biotage a 120 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante HPLC-Prep para obtener el compuesto del título (9 mg, 42%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 2,06 - 2,16 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 9,54 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 367,2.

Ejemplo 8

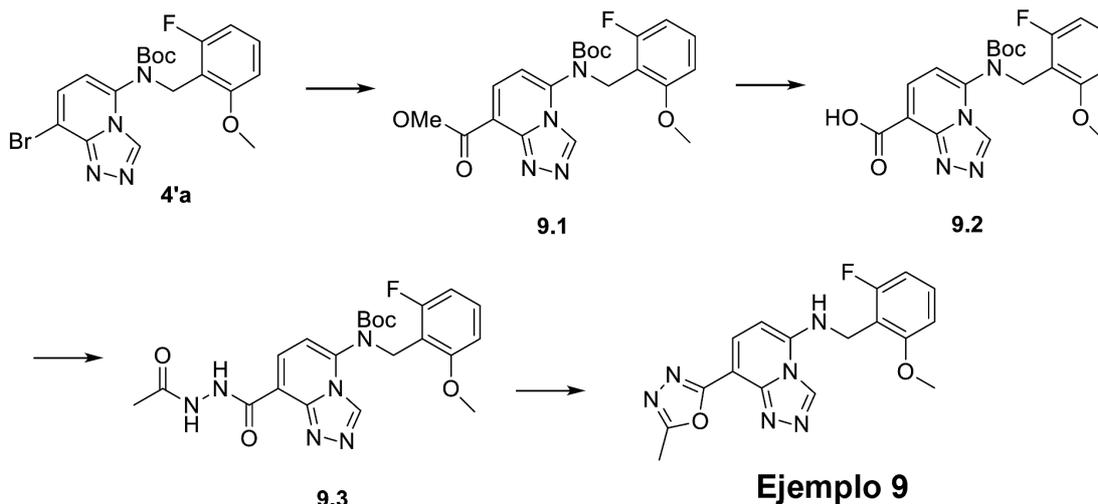
(*N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



Una mezcla de **4'a** (90 mg, 0,2 mmol), 1-metil-1*H*-imidazol (38 mg, 0,4 mmol), KOAc (60 mg, 0,6 mmol) y Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,062 mmol) en DMAc (0,5 mL) se purgó con N₂ durante 1 min. A continuación, el vial de reacción sellado se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se purificó sucesivamente con TLC-prep (DCM/MeOH=10/1) y HPLC-prep (MeCN:H₂O: NH₄HCO₃=1/1/0,05) para generar el compuesto del título (10 mg, 14%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,64 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 352,8.

Ejemplo 9

10 *N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



15 *5*-(*tert*-Butoxicarbonil(2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridino-8 carboxilato de metilo (9.1): Una mezcla de **4'a** (4,8 g, 10,6 mmol), TEA (7,09 g, 70,2 mmol) y PdCl₂(dppf) (288 mg, 1,06 mmol) en MeOH (20 mL) se colocó en 15 atm de CO y se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió hasta ta y se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1 : 1) para obtener 4,0 g (87%) del compuesto del título como un sólido gris. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (s, 9H), 3,38 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,88 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,69 - 6,72 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,21 - 7,26 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,96 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 431.

25 *Ácido 5*-(*tert*-butoxicarbonil(2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridino-8-carboxílico (**9.2**): Una mezcla de **9.1** (3,0 g, 6,98 mmol) y LiOH·H₂O (1,17 g, 27,9 mmol) en una mezcla de disolventes de MeOH/THF/H₂O (10 mL/10 mL/10 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se desactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (2,5 g, 86%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (s, 9H), 3,41 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 6,69 - 6,72 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,22 - 7,26 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,92 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 417.

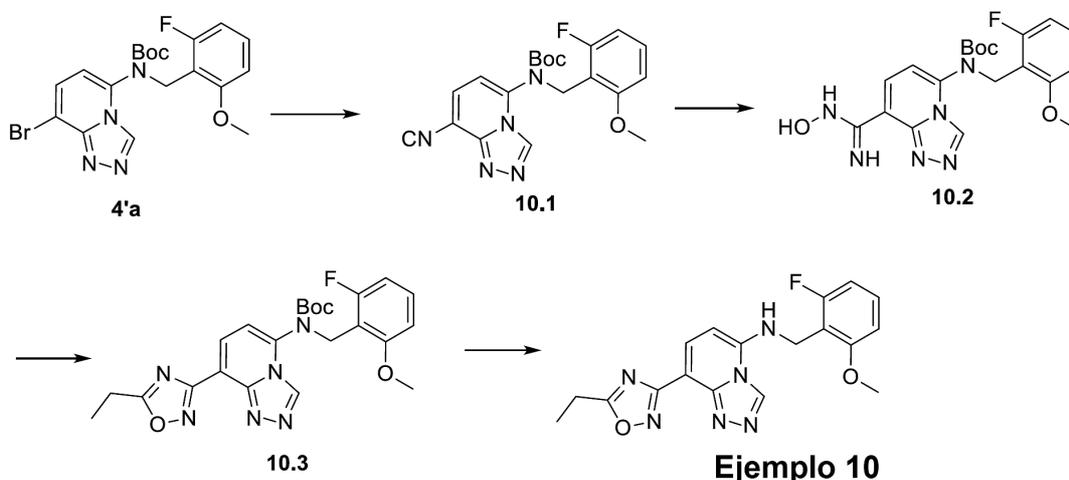
30 *8*-(2-Acetilhidrazinocarbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-il(2-fluoro-6-metoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (**9.3**): A una solución de **9.2** (200 mg, 0,48 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) en DCM (10 mL) se añadió carbonocloridato de isopropilo y se agitó (72 mg, 0,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se añadió acetohidrazida (53 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a ta durante 18 h, después se vertió en una solución (sat.) de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (220 mg, 92 %), que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS: [MH]⁺ = 473.

40 **Ejemplo 9**: La solución de **13** (100 mg, 0,21 mmol) en POCl₃ (5 mL) se agitó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se concentró, se vertió sobre hielo y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ con cuidado. La mezcla se extrajo con EA (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 nM)) para obtener el compuesto del título (16 mg, 22%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 2,59 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,04 (d,1H), 8,17(s, 1H), 9,61 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 355,1.

45

Ejemplo 10

8-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina



5

8-Ciano-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il(2-fluoro-6-metoxibencil)carbamato de tert-butilo (**10.1**): Una mezcla de **4'a** (500 mg, 1,1 mmol), ZnCN₂ (1,28 g, 11,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (254 mg, 0,22 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC-prep (MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 mM)) para obtener el compuesto del título (140 mg, 32%) como un sólido blanco. LC-MS: [MH]⁺ = 398.

10

2-Fluoro-6-metoxibencil(8-(N-hidroxicarbamimidoil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il)carbamato de tert-butilo (**10.2**): Una mezcla de **10.1** (140 mg, 0,35 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (73 mg, 1,06 mmol) y DIEA (137 mg, 1,06 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió hasta TA, se concentró, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y a continuación, se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (120 mg, 80%). LC-MS: [MH]⁺ = 431.

15

8-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il(2-fluoro-6-metoxibencil)carbamato de tert-butilo (**10.3**): Una mezcla de **10.2** (100 mg, 0,23 mmol) y anhídrido propiónico (90 mg, 0,698 mmol) en tolueno (2 mL) se agitó a 125 °C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió hasta TA, se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título (130 mg), que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS: [MH]⁺ = 469.

20

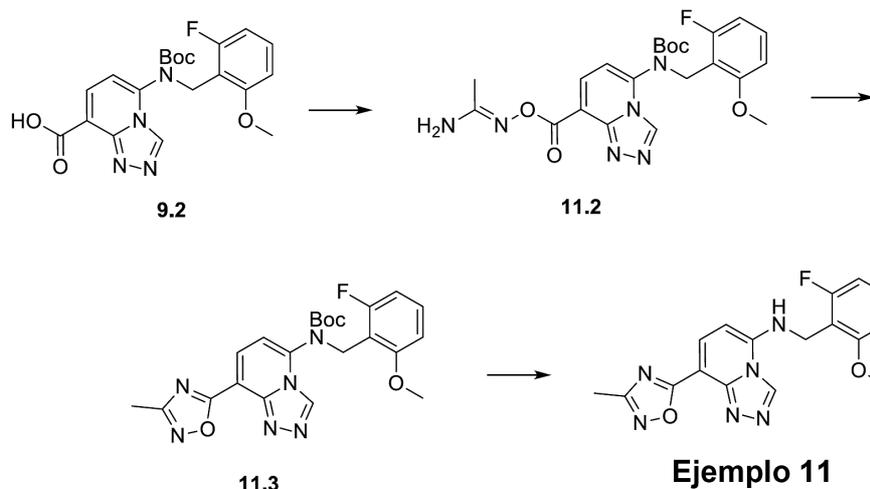
25

Ejemplo 10: Una solución de **10.3** (130 mg, 0,28 mmol) en HCl/dioxano (10 mL, 4 M) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró, se desactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y a continuación, se extrajo con EA (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 mM)) para obtener el compuesto del título (4 mg, 4%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 1,35 (t, 3H), 3,00 (c, 2H), 3,87 (d, 3H), , 4,55 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,03 (t, , 1H), (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 9,57 (s, 1H). LC-MS: [MH]⁺ = 369.

30

Ejemplo 11

35 N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina



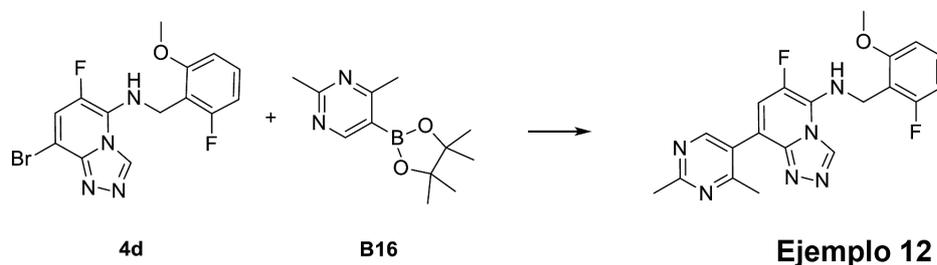
5 *(E)*-8-((1-Aminoetilidenoaminooxi)carbonil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il(2-fluoro-6-metoxibencil)carbamato de *tert*-butilo (**11.2**): Una mezcla de **9.2** (250 mg, 0,6 mmol) y CDI (116 mg, 0,72 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a ta durante 2 h. Se añadió (*Z*)-*N*-hidroxiacetimidamida (133 mg, 1,80 mmol) y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título (260 mg, 93%) como un aceite amarillo, que se utilizó a continuación sin una purificación adicional. LC-MS: [MH]⁺ = 473.

10 *2*-Fluoro-6-metoxibencil(8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**11.3**): Una mezcla de **11.2** (100 mg, 0,21 mmol) y TBAF (0,21 mL, 0,21 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (100 g) como un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. LC-MS: [MH]⁺ = 455.

15 **Ejemplo 11**: Una solución de **11.3** (100 mg, 0,22 mmol) en HCl en dioxano (10 mL, 4 M) se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró, se desactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC-prep (MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 nM)) para obtener el compuesto del título (25 mg, 32%) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,39 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,61 (s, 1H). LCMS: [MH]⁺ = 355,1.

Ejemplo 12

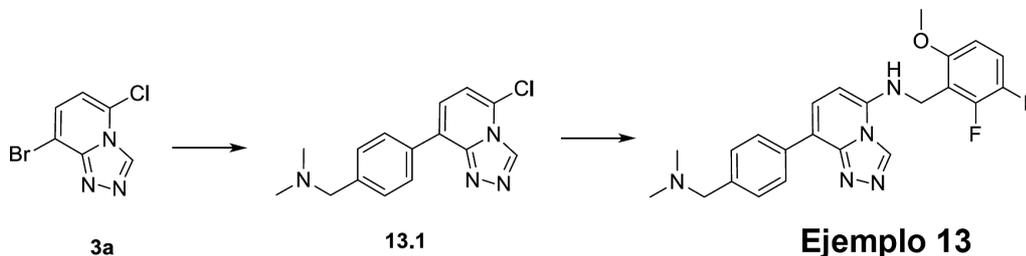
25 8-Bromo-6-fluoro-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina



30 Se añadió PdCl₂(dppf) (15 mg, 0,021 mmol) a una suspensión agitada de **B16** (41 mg, 0,18 mmol), **4d** (50 mg, 0,14 mmol) y NaHCO₃ (36 mg, 0,42 mmol) en una solución mixta de 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (1 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 40 min en un tubo sellado en nitrógeno y se enfrió hasta ta. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante HPLC-prep (MeCN: H₂O: NH₄HCO₃ = 1/1/0,05) para obtener el compuesto del título (27 mg, 49%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 6,91 - 6,81 (m, 3H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). LC-MS [MH]⁺ = 397,1.

Ejemplo 13*N*-(2,3-Difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

5



10

[0272] 1-(4-(5-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**13.1**) Una mezcla de **3a** (800 mg, 3,44 mmol), el correspondiente ácido borónico (742 mg (clorhidrato), 3,44 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,027 mmol) y NaHCO₃ (1156 mg, 13,77 mmol) en dioxano (8 mL) y H₂O (4 mL) se purgó con N₂ y a continuación se calentó a 95 °C durante 6 h con un baño de aceite. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (800 mg, 81%). LC-MS: [MH]⁺ = 286,9.

15

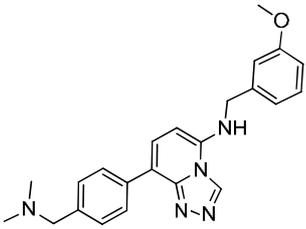
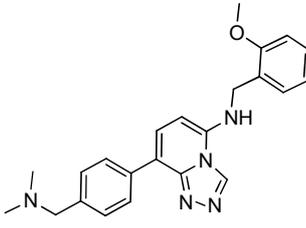
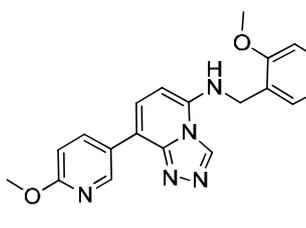
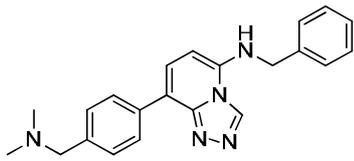
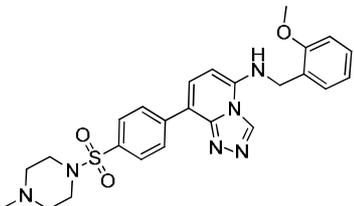
N-(2,3-Difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina (**13**): A una solución de **13.1** (50 mg, 0,17 mmol), **A2** (61 mg, 0,28 mmol) y Cs₂CO₃ (165 mg, 0,51 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,016 mmol), Mix-phos (20 mg, nota: Mix-phos es una mezcla de X-phos, S-phos, y Xant-phos con la relación másica 1:1:1) en dioxano (2 mL) en N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h, se concentró y se purificó mediante HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 14%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42(s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09(d, 2H), 9,47 (s, 1H). LCMS: [MH]⁺ = 424,7.

20

Los siguientes compuestos, tal como se identifican en la Tabla 2, se prepararon utilizando los procedimientos generales así como también los procedimientos de los ejemplos descritos anteriormente con los materiales de partida y reactivos apropiados.

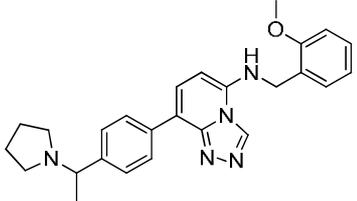
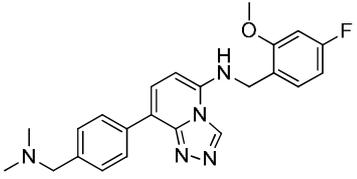
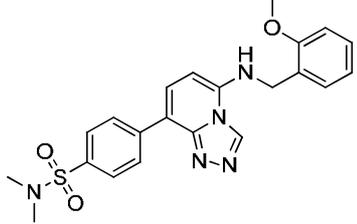
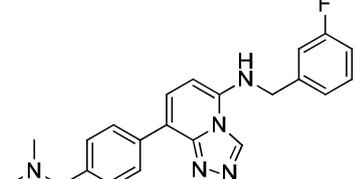
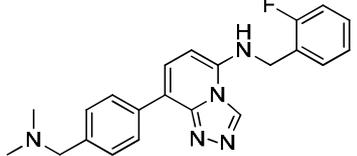
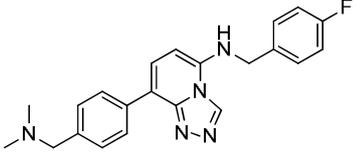
25

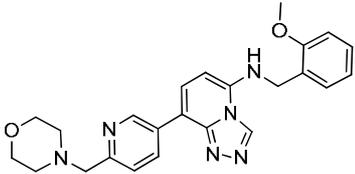
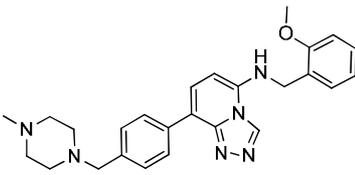
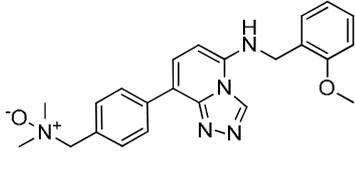
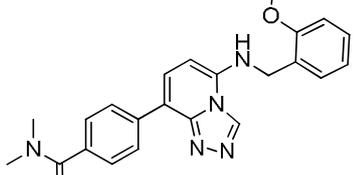
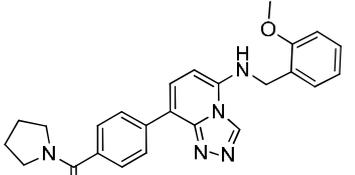
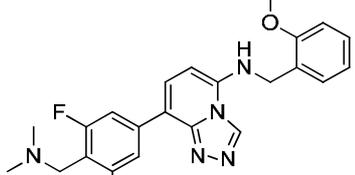
Tabla 2

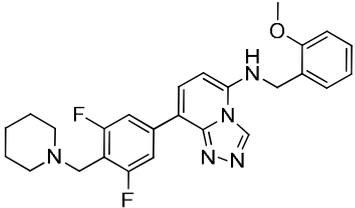
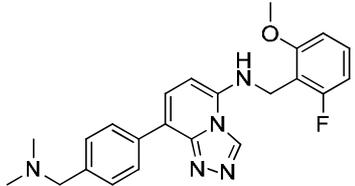
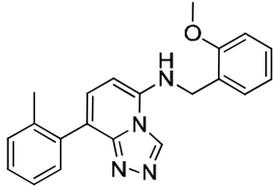
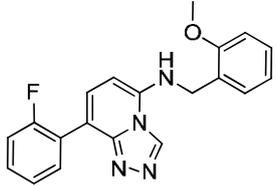
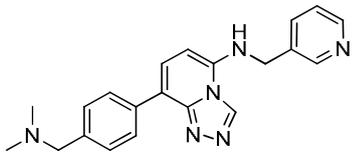
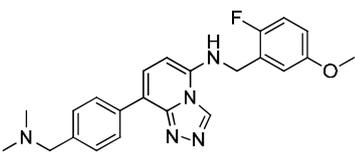
Ej. #	Estructura	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) o indicado si no es el caso / Datos de LC-MS
14		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 9,31 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 388
15		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 9,32 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 388
16		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,31 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 362
17		δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,94 (d, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 5H), 7,46 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 358
18		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,44 (t, 4H), 3,04 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 3H), 8,56 (d, 2H), 9,36 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 493

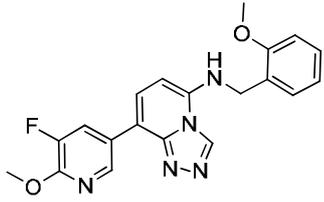
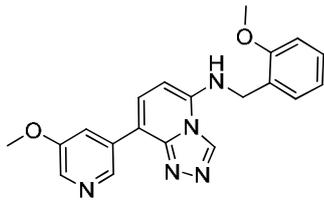
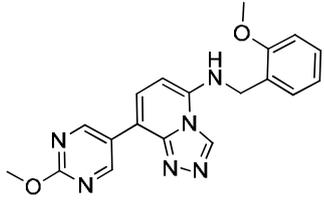
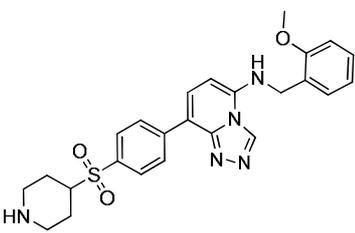
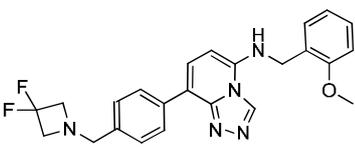
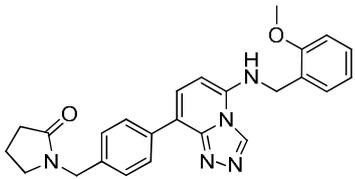
19		δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 5H), 7,48 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 424
20		δ ppm 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,51 (s, 4H), 3,11 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 444
21		δ ppm 2,23 (s, 3H), 2,40 - 2,43 (m, 4H), 3,52 - 3,54 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 430
22		δ ppm 2,23 (s, 3H), 2,46 - 2,48 (m, 4H), 3,18 - 3,20 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,90 - 7,08 (m, 4H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 429
23		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,89 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 3H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,12 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 331
24		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,93 - 7,31 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 332

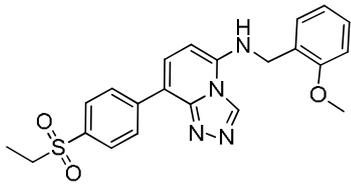
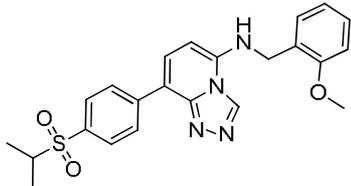
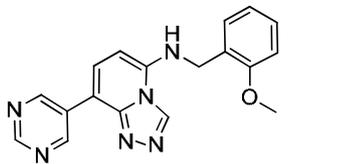
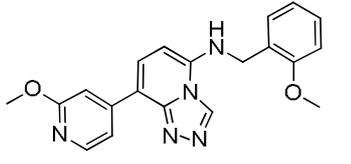
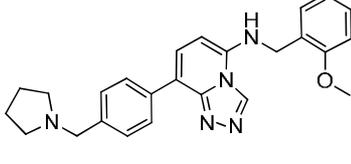
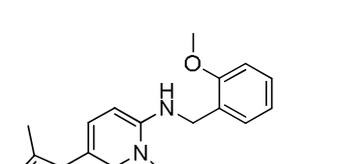
25		δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 5,96 (d, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,11 (t, 1H), 8,47 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 409
26		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,01 (d, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 9,18 - 9,30 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,06 (dd, 1H). / [MH] ⁺ = 333
27		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,92 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,49 - 8,55 (m, 2H), 9,30 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 332
28		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,23 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30 (c, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 9,31 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 388
29		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,11 - 2,18 (m, 2H) 3,18 (t, 4H) 3,57 (s, 2H) 3,93 (s, 3H) 4,64 (s, 2H) 6,04 (d, 1H) 6,94 (t, 1H) 7,06 (d, 1H) 7,31 (t, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,43 (d, 1H) 7,58 (d, 1H) 8,16 (d, 2H) 9,30 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 400
30		¹ H-RMN (400 MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,44 (s, 4H) 3,53 (s, 2H) 3,64 (t, 4H) 3,93 (s, 3H) 4,65 (s, 2H) 6,04 (d, 1H) 6,94 (t, 1H) 7,07 (d, 1H) 7,26 - 7,34 (m, 1H) 7,42 (d, 3H) 7,60 (d, 1H) 8,19 (d, 2H) 9,31 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 430
31		δ ppm 2,17 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 4,56 (d, 2H), 5,94 (d, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 372

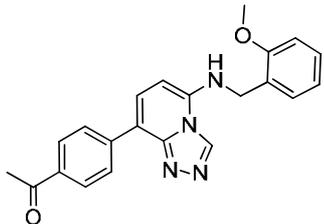
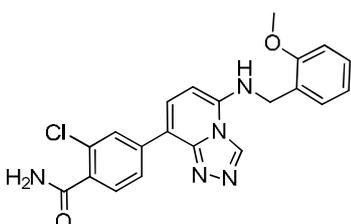
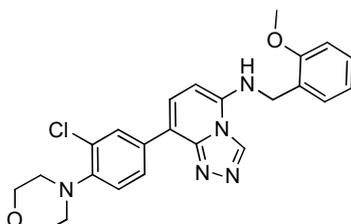
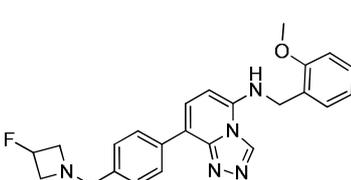
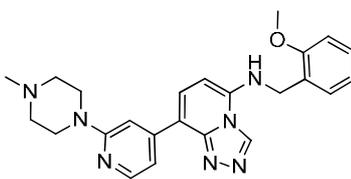
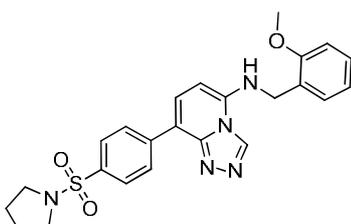
32		<p>δ ppm 1,33 (d, 3H), 1,63 - 1,69 (m, 4H), 2,32 - 2,34 (m, 3H), 3,23 (c, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,04 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 428</p>
33		<p>δ ppm 2,18 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 5,89 (d, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
34		<p>δ ppm 2,66 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,59 (d, 2H), 6,00 - 6,10 (s, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,80 - 7,87 (m, 3H), 8,17 - 8,23 (m, 1H), 8,38 - 8,42 (m, 2H), 9,60 (s, 1H). / [MH]⁺ = 438</p>
35		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 5,93 (d, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 7,59 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 376</p>
36		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 7,18 - 7,62 (m, 7H), 7,90 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 376</p>
37		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 4,59 (d, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,49 - 7,59 (m, 3H), 7,96 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 376</p>

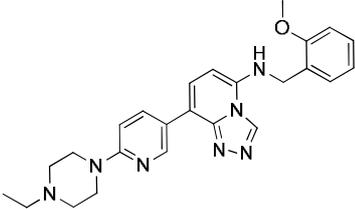
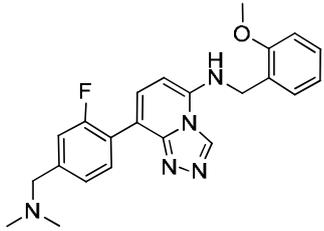
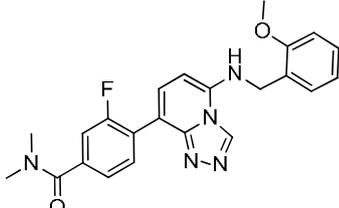
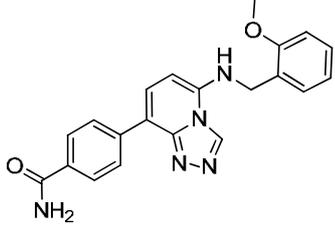
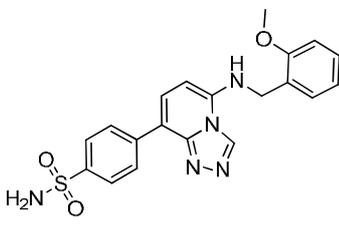
38		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 2,51 (s, 4H), 3,65 - 3,69 (m, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 431$
39		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 2,13 (s, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,45 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,04 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 9,31 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 443$
40		δ ppm 2,53 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,89 (d, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,11 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 404$
41		δ ppm 2,99 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,22 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 402$
42		δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 4H), 3,45 - 3,05 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,22 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 428$
43		δ ppm 2,18 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 3H), 9,55 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 424$

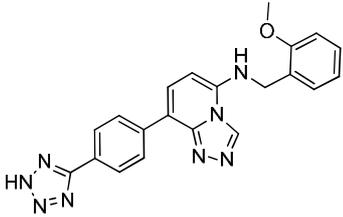
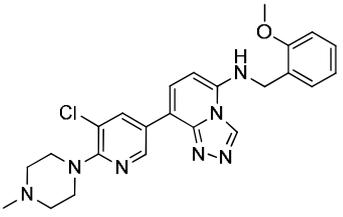
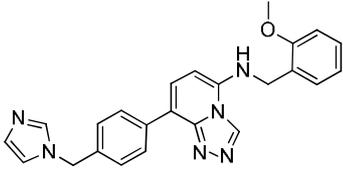
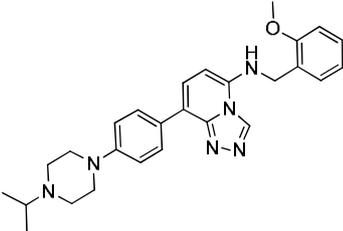
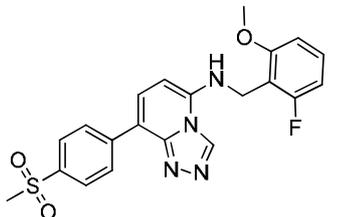
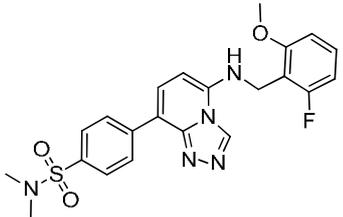
44		<p>δ ppm 1,32 - 1,49 (m, 6H), 2,39 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,91(d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,08(d, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 3H), 9,55 (s, 1H). / [MH]⁺ = 464</p>
45		<p>δ ppm 2,18 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 7,35 - 7,48 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
46		<p>δ ppm 2,15 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 7,24 - 7,36 (m, 6H), 7,70 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 345</p>
47		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 6H), 7,86 - 7,89 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 349</p>
48		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,65 (d, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,96 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,51 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 359</p>
49		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 5,99 (d, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 7,04 - 7,06 (m, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>

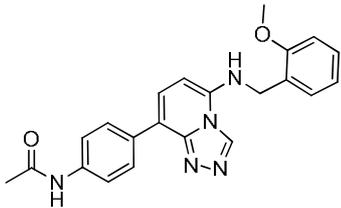
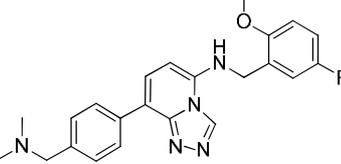
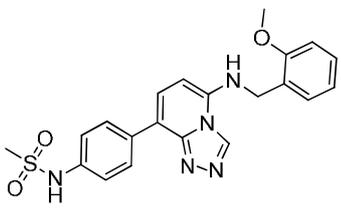
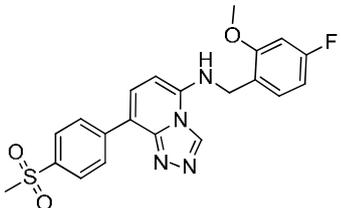
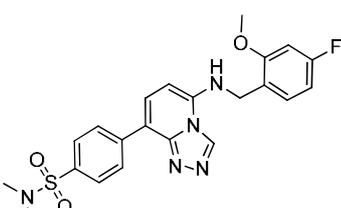
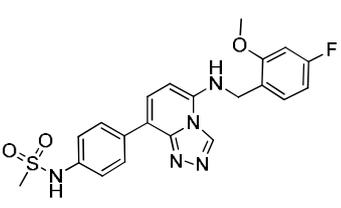
50		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,89 - 6,94 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 380</p>
51		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 2H), 8,91 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 362</p>
52		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,89 (d, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 - 7,42 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 363</p>
53		<p>¹H-RMN (400 MHz, Acetona-d₆) δ ppm 1,49 - 1,59 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 2,51 - 2,59 (m, 2H), 3,07 - 3,23 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,67 - 4,71 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,57 (m, 2H), 9,37 (s, 1H). / [MH]⁺ = 478</p>
54		<p>δ ppm 3,59 - 3,65 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,92 - 6,05 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 436</p>
55		<p>δ ppm 1,91 - 1,97 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 428</p>

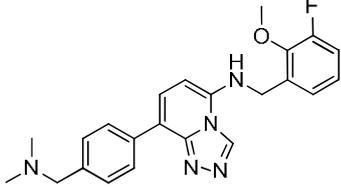
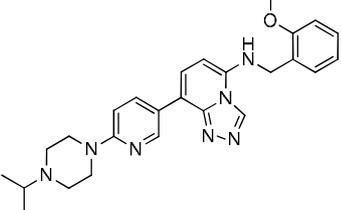
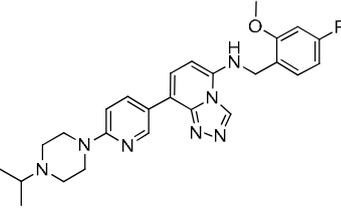
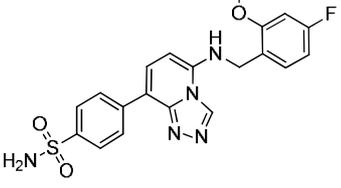
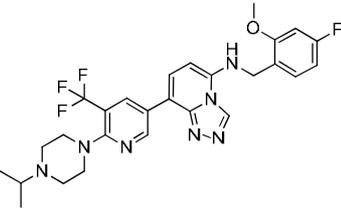
56		δ ppm 1,14 (t, 3H), 3,32 (c, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 423
57		δ ppm 1,19 (d, 6H), 3,43 - 3,45 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,97 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 3H), 8,11 (t, 1H), 8,49 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 437
58		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,57 (s, 3H). / [MH] ⁺ = 333
59		δ ppm 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 9,60 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 362
60		δ ppm 1,68 - 1,71 (m, 4H), 2,45 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 414
61		δ ppm 3,29 (s, 4H), 4,58 (s, 2H), 5,97 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,98 (dd, 1H), 9,51 (d, 1H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 410
62		δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350

63		<p>δ ppm 2,59 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 3H), 8,35 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 373</p>
64		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 408</p>
65		<p>δ ppm 2,99 - 3,05 (m, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 450</p>
66		<p>δ ppm 3,11 - 3,20 (m, 2H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,10 - 5,28 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,07 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 418</p>
67		<p>δ ppm 2,23 (s, 3H), 2,42 - 2,45 (m, 4H), 3,51 - 3,54 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H), 7,84 - 7,87 (m, 2H), 8,06 - 8,13 (m, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 430</p>
68		<p>δ ppm 1,65 - 1,69 (m, 4H), 3,17 - 3,21 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 6,04 (d, 1H), 6,95 - 7,10 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,83 - 7,88 (m, 3H), 8,18 (t, 1H), 8,38 (d, 2H), 9,60 (s, 1H). / [MH]⁺ = 464</p>

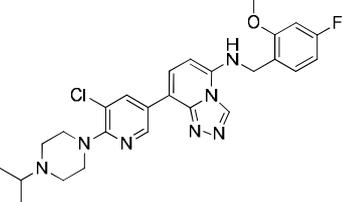
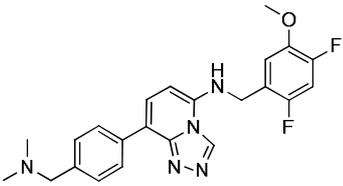
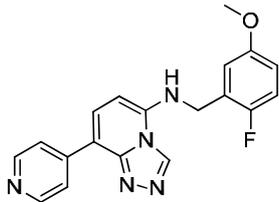
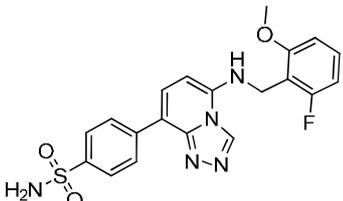
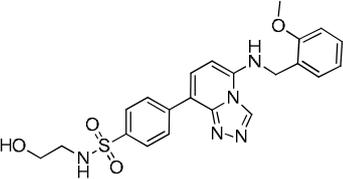
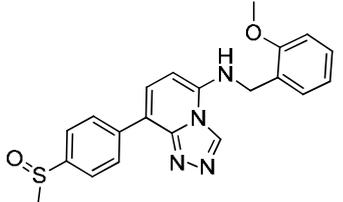
69		<p>δ ppm 1,05 (t, 3H), 2,35 - 2,51 (m, 6H), 3,50 - 3,54 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,83(d, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,29 (c, 1H), 8,85(d, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 444</p>
70		<p>δ ppm 2,20 (d, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,18 - 7,39 (m, 5H), 7,83 - 7,87 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
71		<p>δ ppm 4,57 (d, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH]⁺ = 420</p>
72		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 3H), 8,25 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 374</p>
73		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 4H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 8,36 (m, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 410</p>

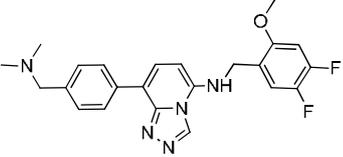
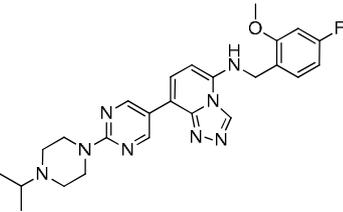
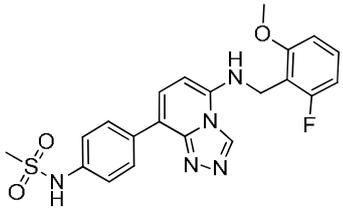
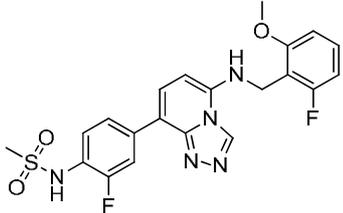
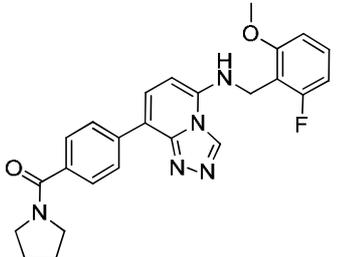
74		δ ppm 4,56 (d, 2H) 5,94 (d, 1H) 6,93 (c, 1H) 7,07 (d, 1H) 7,27 - 7,35 (m, 2H) 7,80 (d, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,10 (d, 2H) 8,44 (d, 2H) 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 399
75		¹ H-RMN (400MHz, Acetona-d ₆) δ ppm 2,41 (s, 3H), 2,51 - 2,64 (m, 4H), 3,46 - 3,55 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,63 - 4,67 (m, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,92 - 6,96 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,36 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 464
76		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,91 - 7,08 (m, 3H), 7,22 - 7,33 (m, 5H), 7,59 (s, 1H), 7,78 - 7,88 (m, 2H), 8,10 - 8,30 (m, 2H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 411
77		δ ppm 1,30 (d, 6H), 2,98 - 3,53 (m, 7H), 3,88 (s, 3H), 3,97 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 3H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 1H), 8,04 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 457
78		δ ppm 3,26 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 4H), 8,42 - 8,45 (m, 2H), 9,60 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 427
79		δ ppm 2,66 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,80 - 7,94 (m, 4H), 8,45 (d, 2H), 9,60 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 456

80		<p>δ ppm 2,05 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,48 (s, 1H), 9,98 (s, 1H). / [MH]⁺ = 388</p>
81		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
82		<p>δ ppm 2,73 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,45 (s, 1H). / [MH]⁺ = 424</p>
83		<p>δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,97 (d, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH]⁺ = 427</p>
84		<p>δ ppm 2,65 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,97 (d, 1H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH]⁺ = 456</p>
85		<p>δ ppm 3,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,97 - 7,00 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 8,11 (d, 2H), 9,49 (s, 1H), 9,80 (s, 1H). / [MH]⁺ = 442</p>

86		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
87		<p>δ ppm 1,01 (d, 6H), 2,53 - 2,55 (m, 4H), 2,65 - 2,72 (m, 1H), 3,50 - 3,53 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 5,83 (d, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / [M+H]⁺ = 458</p>
88		<p>δ ppm 1,09 (d, 6H), 2,75 (s, 4H), 2,92 (t, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 5,84 (d, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 476</p>
89		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 6,08 (d, 2H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,38 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 428</p>
90		<p>δ ppm 1,03 (d, 6H), 2,60 - 2,64 (m, 4H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 544</p>

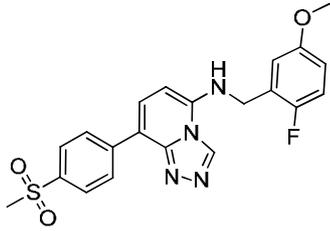
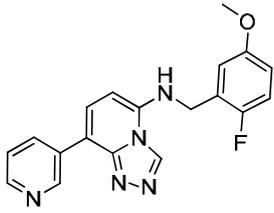
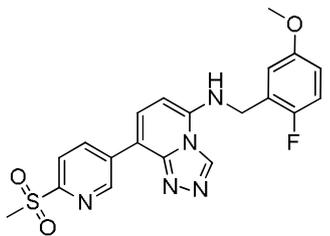
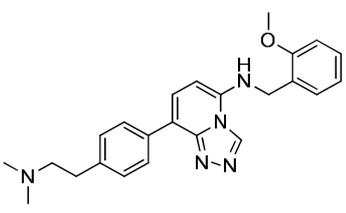
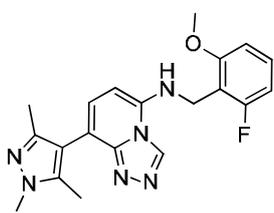
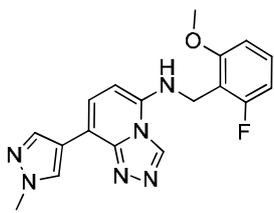
91		δ ppm 2,52 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,94 (d, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 346
92		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,26 (dd, 2H), 8,59 (dd, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
93		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,92 (d, 1H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,48 - 8,55 (m, 2H), 9,30 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
94		δ ppm 2,19 (s, 6H), 2,48 - 2,79 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,92 - 7,95 (m, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 402
95		δ ppm 3,38 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,64 (d, 1H). / [MH] ⁺ = 410
96		δ ppm 1,82 - 1,90 (m, 4H), 3,46 - 3,50 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 446

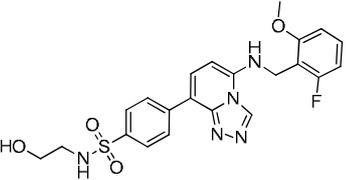
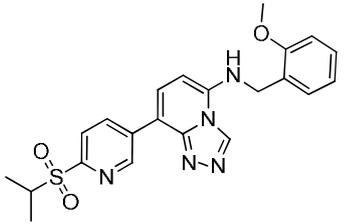
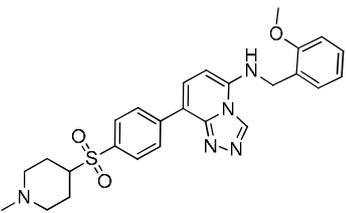
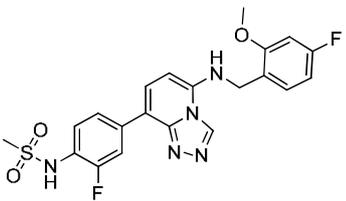
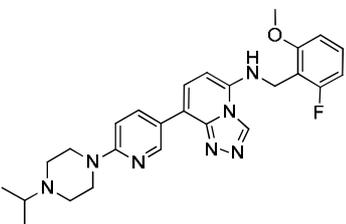
97		<p>δ ppm 1,02 (d, 6H), 2,40 - 2,63 (m, 4H), 2,66 - 2,72 (m, 1H), 3,31 - 2,32 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,72 - 6,76 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 510</p>
98		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,04 - 6,09 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 424</p>
99		<p>δ ppm 3,71 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,25 - 8,27 (m, 3H), 8,60 (dd, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH]⁺ = 350</p>
100		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,83 - 7,91 (m, 3H), 8,40 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH]⁺ = 428</p>
101		<p>δ ppm 2,82 (t, 2H), 3,37 - 3,41 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,89 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,39 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 454</p>
102		<p>δ ppm 2,78 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,74 (d, 3H), 8,37 (d, 2H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 393</p>

103		<p>δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 5,86 (d, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 424</p>
104		<p>δ ppm 0,99 (d, 6H), 2,50 (t, 4H), 2,66 - 2,71 (m, 1H), 3,77 (t, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,72 - 6,76 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 9,08 (s, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 477</p>
105		<p>δ ppm 3,03 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 9,51 (s, 1H), 9,71 (s, 1H). / [MH]⁺ = 442</p>
106		<p>δ ppm 2,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,72 - 6,97 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 460</p>
107		<p>δ ppm 1,82 - 1,90 (m, 4H), 3,46 - 3,50 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH]⁺ = 446</p>

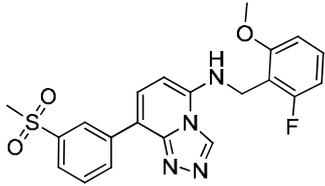
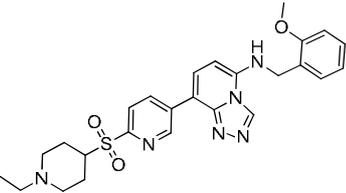
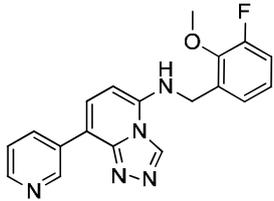
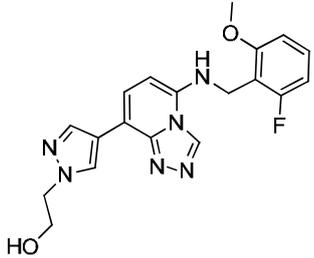
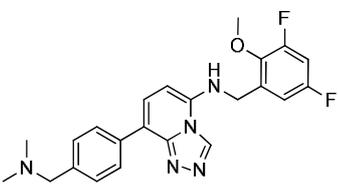
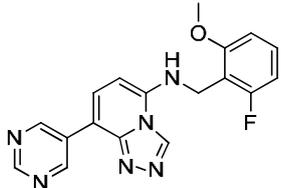
108		δ ppm 1,02 (d, 6H), 2,60 - 2,71 (m, 5H), 3,24 - 3,26 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 544
109		δ ppm 1,02 (d, 6H), 2,62 - 2,70 (m, 5H), 3,24 - 3,26 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 510
110		δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,11(s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,43 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 363
111		δ ppm 2,50 (s, 3H), 3,88(s, 3H), 4,54 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 346
112		δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 9,02 (dd, 1H), 9,54 (d, 1H), 9,59 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 428
113		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,28(d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,58(s, 1H). / [MH] ⁺ = 350

114		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,18(d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,55 (d, 1H). / [MH] ⁺ = 350
115		δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,96 (d, 1H), 7,06 - 7,23 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H), 9,53 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 428
116		δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,92 (d, 1H), 7,06 - 7,22 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). [MH] ⁺ = 427
117		δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,92 (d, 1H), 7,06 - 7,21 (m, 3H), 7,93 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
118		δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 7,06 - 7,21 (m, 3H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,49 - 8,55 (m, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
119		δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,07 - 7,25 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 427

120		δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), , 4,63 (s, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,90 - 6,92 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,17 (t, 1H), 8,49 (m, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 427
121		δ ppm 3,71 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 2H), 9,30 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
122		δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,65 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,91 - 6,93 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,99 (dd, 1H), 9,51 (d, 1H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 428
123		δ ppm 2,22 (s, 6H), 2,50 - 2,77 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 402
124		δ ppm 2,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 9,43 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 381
125		δ ppm 3,88 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 353

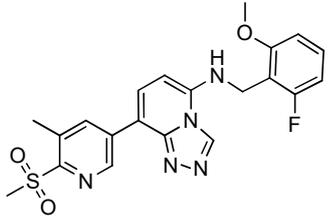
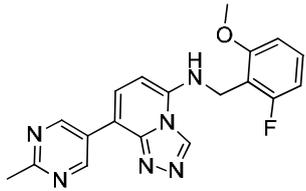
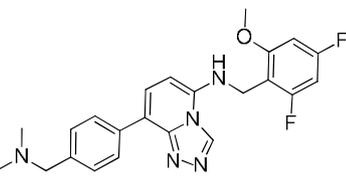
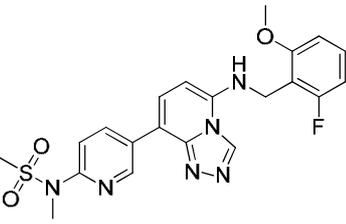
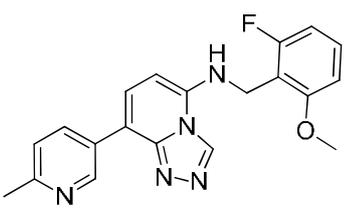
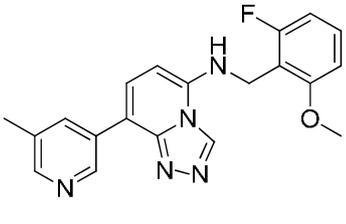
126		<p>δ ppm 2,82 (t, 2H), 3,39 (d, 2H) 3,89 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 3H), 8,42 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH]⁺ = 472</p>
127		<p>δ ppm 1,22 (d, 6H) 3,74 (dt, 1H) 3,88 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 9,54 - 9,57 (m, 1H), 9,59 (s, 1H). / [MH]⁺ = 438</p>
128		<p>δ ppm 1,52 - 1,55 (m, 2H), 1,80 - 1,84 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,79 - 2,81 (m, 2H), 3,17 - 3,21 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,96 (d, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,83 - 7,88 (m, 3H), 8,48 (d, 2H), 9,56 (s, 1H). / [MH]⁺ = 492</p>
129		<p>δ ppm 3,00 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,73 - 6,77 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,92 - 7,95 (m, 2H), 8,19 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 460</p>
130		<p>δ ppm 1,01 (d, 6H), 2,55 (s, 4H), 2,68 - 2,71 (m, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 3H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 476</p>

136		δ ppm 3,31 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,66 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 9,53 (d, 1H), 9,58 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 428
137		δ ppm 3,94 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,08 - 7,26 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 3H), 8,60 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 350
138		δ ppm 1,50 - 1,58 (m, 2H), 1,80 - 1,85 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,80 - 2,83 (d, 2H), 3,18 - 3,20 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,64 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,85 - 7,89 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 510
139		δ ppm 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
140		δ ppm 3,39 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,20 (t, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,68 (d, 1H). / [MH] ⁺ = 428
141		δ ppm 3,18 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 9,09 (s, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 394

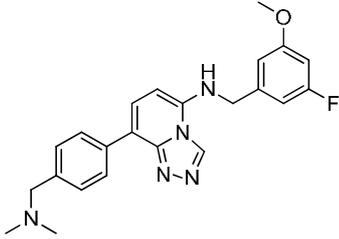
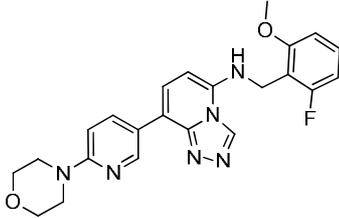
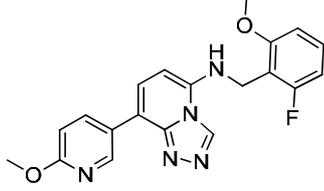
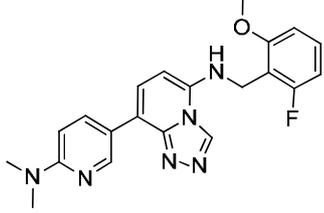
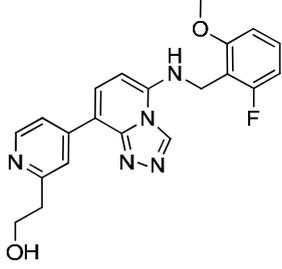
142		<p>δ ppm 3,27 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,73 (t, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH]⁺ = 427</p>
143		<p>δ ppm 0,94 - 0,98 (m, 3H), 1,59 - 1,63 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 4H), 2,29 (c, 2H), 2,93 (d, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,53 (d, 1H). / [MH]⁺ = 507</p>
144		<p>δ ppm 3,94 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,99 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,08 - 7,11 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,47 - 7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,49 - 8,56 (m, 2H), 9,30 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 350</p>
145		<p>δ ppm 3,77 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,39 (c, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 383</p>
146		<p>δ ppm 2,19 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,92 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,15 - 7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 424</p>
147		<p>δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,82 - 7,83 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,57 (s, 3H). / [MH]⁺ = 351</p>

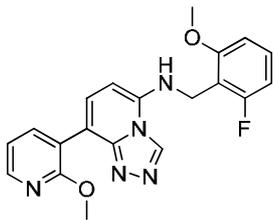
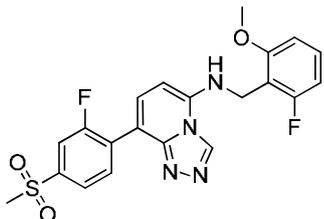
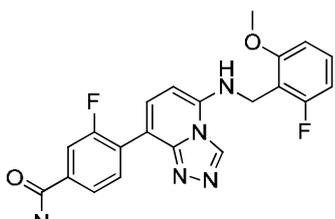
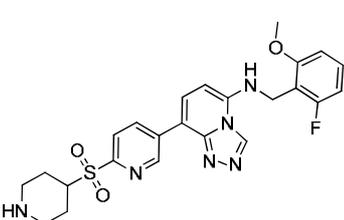
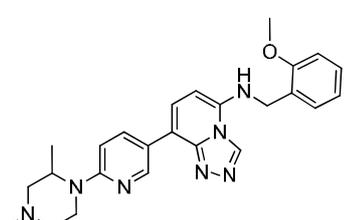
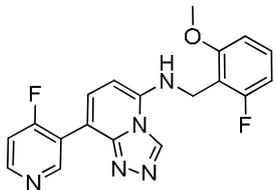
148		δ ppm 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 2H), 8,96 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 380
149		δ ppm 0,96 (t, 3H), 1,60 - 1,68 (m, 2H), 1,81 - 1,92 (m, 4H), 2,26 - 2,32 (m, 2H), 2,94 (d, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 9,02 (dd, 1H), 9,53 - 9,60 (m, 2H). / [MH] ⁺ = 525
150		δ ppm 2,21 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 8,43 - 8,47 (m, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 364
151		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 366
152		δ ppm 1,05(t, 3H), 2,38 - 2,42 (m, 2H), 3,19 - 3,34 (m, 8H), 3,87(s, 3H), 4,52(d, 2H), 5,84(d, 1H), 6,89 - 7,07 (m, 4H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 8,01(d, 2H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 443
153		δ ppm 1,53 - 1,57 (m, 2H), 1,81 - 1,86 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,81 - 2,83 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,97 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,01(d, 1H), 7,35(t, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 3H), 8,08 (t, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 510,2

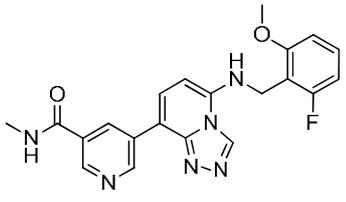
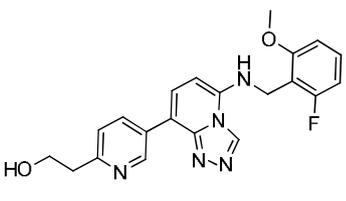
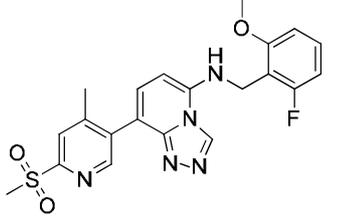
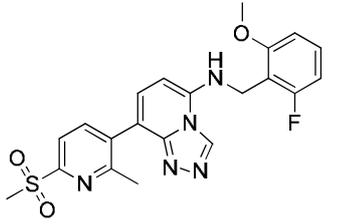
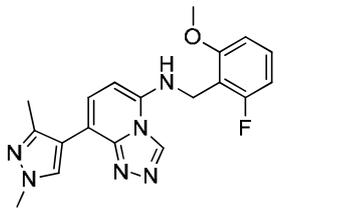
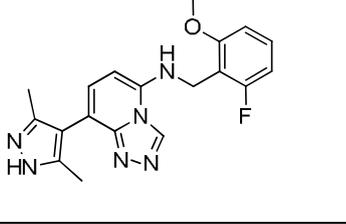
154		δ ppm 2,99 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48(d, 2H), 7,56(s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 9,53(s, 1H). / [MH] ⁺ = 456
155		δ ppm 1,52 - 1,57 (m, 2H), 1,81 - 1,86 (t, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,80 - 2,83 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 3H), 8,18 (t, 1H), 8,48 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 510
156		δ ppm 2,09 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 5,96 (d, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,08 (d, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 406
157		δ ppm 3,72 - 3,77 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,13(d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,95(d, 1H), 7,03(d, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,59(d, 1H), 8,09 (d, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 409
158		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,58 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
159		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,74 - 8,78 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368

160		δ ppm 2,68 (s, 3H), 3,41(s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,39(dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,59(s, 1H). / [MH] ⁺ = 442
161		δ ppm 2,66 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,45 (s, 2H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 365
162		δ ppm 2,18 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,45-4,46 (m, 2H), 6,14 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J=7,6Hz), 8,10 (d, 2H, J=8,0Hz), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 424
163		δ ppm 3,19(s, 3H), 3,34(s, 3H), 3,88(s, 3H), 4,52(s, 2H), 6,17(d, 1H), 6,87-6,91(m, 1H), 6,95(d, 1H), 7,40(d, 1H), 7,49-7,51(m, 1H), 7,66(s, 1H), 7,81(d, 1H), 8,61(d, 1H), 9,20(s, 1H), 9,55(s, 1H). / [MH] ⁺ = 457
164		δ ppm 2,51 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89(t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,34(d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,76(d, 1H), 8,46 (dd, 2H), 9,19 (s, 1H), 9,53(s, 1H). / [MH] ⁺ = 364
165		δ ppm 2,07 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 364

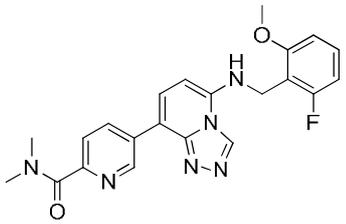
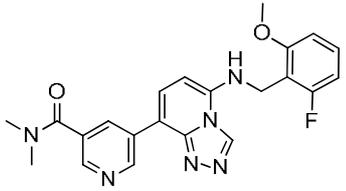
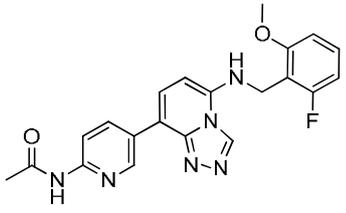
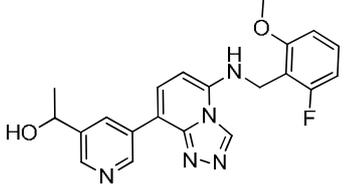
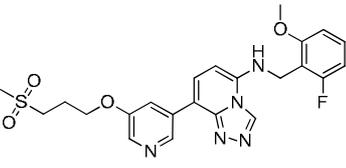
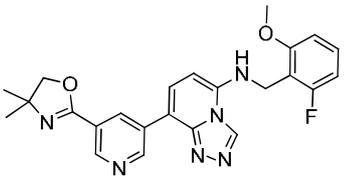
166		δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,38 (c, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
167		δ ppm 2,10-2,16 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (t, 2H), 4,52 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,38 (t, 3H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 433
168		δ ppm 0,91-0,92 (d, 3H), 1,16-1,18 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,29-2,32 (dd, 1H), 2,72-2,76 (dd, 1H), 2,92-2,93 (m, 1H), 3,22-3,26 (dd, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 4,43-4,45 (m, 1H), 4,51-4,52 (d, 2H), 5,82-5,84 (d, 1H), 6,84-6,86 (d, 1H), 6,90-6,93 (t, 2H), 7,05-7,07 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,47-7,49 (d, 1H), 7,68-7,71 (t, 1H), 8,23-8,26 (dd, 1H), 8,80-8,81 (d, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 458
169		δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,39 (t, 2H), 4,48 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 471
170		δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,09 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,41 (c, 1H), 9,43 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 411

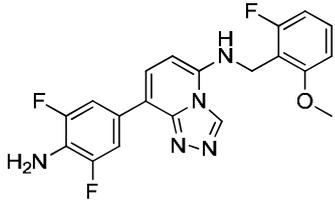
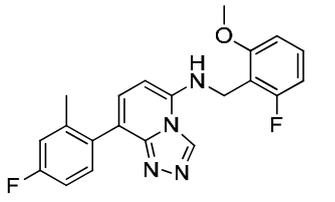
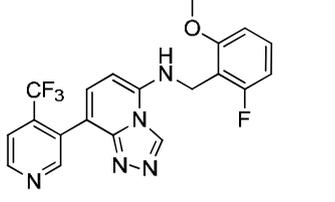
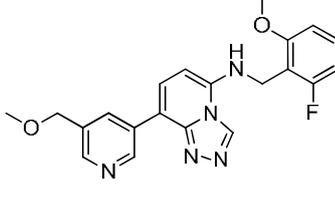
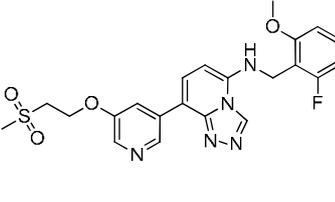
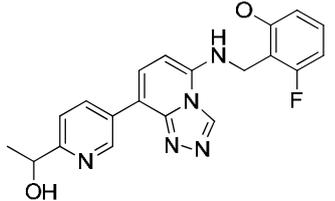
171		<p>δ ppm 2,16 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 - 4,57 (d, 2H), 5,90-5,92 (d, 1H), 6,72-6,76 (dd, 1H), 6,85 - 6,89 (m, 2H), 7,33 - 7,35 (d, 2H), 7,57 - 7,59 (d, 1H), 7,96 - 7,98 (t, 1H), 8,06 - 8,08 (d, 2H), 9,45 (s, 1H). / [MH]⁺ = 406</p>
172		<p>δ ppm 3,50 (ancho, 4H), 3,72-3,73 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,13(d, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 435</p>
173		<p>δ ppm 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,86(t, 1H), 6,96 (c, 2H), 7,38 (c, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH]⁺ = 380</p>
174		<p>δ ppm 3,06 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 393</p>
175		<p>δ ppm 2,96 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,55-4,57 (m, 2H), 6,23 (d, 1H, J = 7,6Hz), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,40 (dd, 1H), 7,90-7,91 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,0Hz), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,51-8,52 (m, 1H), 9,58 (s, 1H). / [MH]⁺ = 394</p>

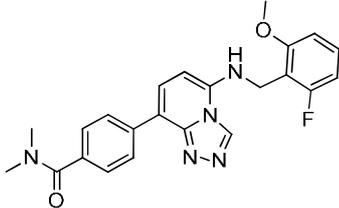
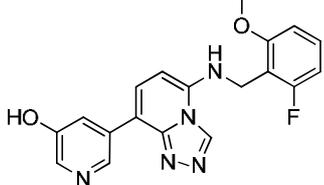
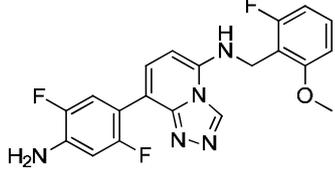
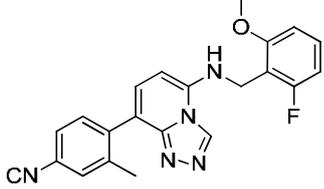
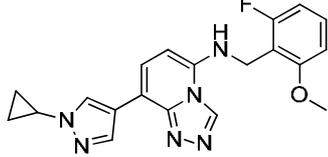
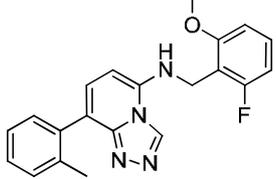
176		<p>δ ppm 3,86 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 4,50 (s, 2H) 6,12 (d, 1H) 6,89 (t, 1H) 6,96 (d, 1H) 7,11 (dd, 1H) 7,36 - 7,44 (m, 1H) 7,56 (d, 1H) 8,15 - 8,22 (m, 2H) 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 380</p>
177		<p>δ ppm 3,33 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,41 (c, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 8,31 (t, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 445</p>
178		<p>δ ppm 3,00 (d, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 438</p>
179		<p>δ ppm 1,41 - 1,55 (m, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,82 (d, 1H), 2,40 - 2,49 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,02 (dd, 1H), 9,56 - 9,62 (m, 2H). / [MH]⁺ = 497</p>
180		<p>δ ppm 1,15 - 1,16 (d, 3H), 1,91 - 1,95 (m, 1H), 2,11 - 2,14 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,70 - 2,72 (d, 1H), 2,84 - 2,86 (d, 1H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,02 - 4,05 (d, 1H), 4,51 - 4,52 (d, 3H), 5,82 - 5,83 (d, 1H), 6,84 - 6,86 (d, 1H), 6,90 - 6,93 (t, 1H), 7,05 - 7,07 (d, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,49 - 7,50 (d, 1H), 7,71 - 7,73 (t, 1H), 8,26 - 8,29 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH]⁺ = 444</p>
181		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,04 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 368</p>

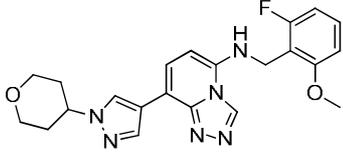
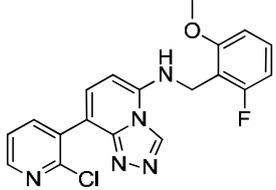
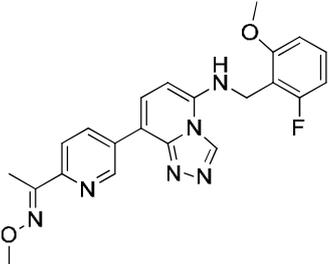
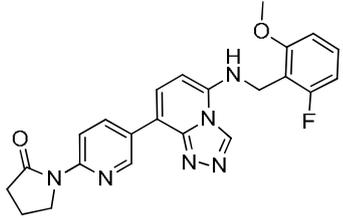
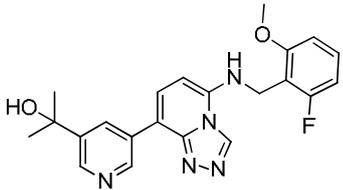
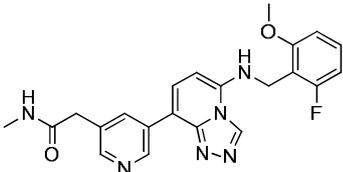
182		δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,70 - 8,71 (m, 1H), 8,88 (d, 2H), 9,49 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 407
183		δ ppm 2,92 (t, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 4,70 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 9,19 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 394
184		δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 442
185		δ ppm 2,50 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 442
186		δ ppm 2,35 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 367
187		δ ppm 2,11 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,43 (c, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,23 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 367

188		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 367
189		δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 7,20 - 7,42 (m, 3H), 7,96 - 8,40 (m, 1H), 9,44 (s, 1H), 12,55 - 12,66 (m, 1H). / [MH] ⁺ = 353
190		δ ppm 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 380
191		δ ppm 3,72 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 9,45 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 379
192		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 9,49 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 383
193		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 417

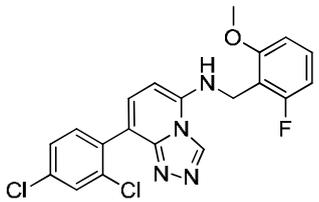
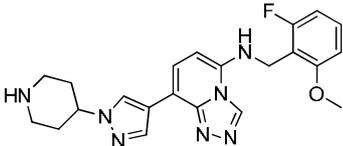
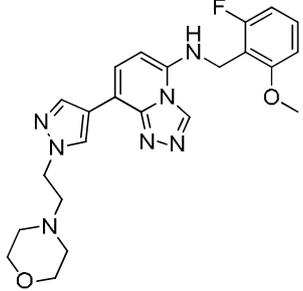
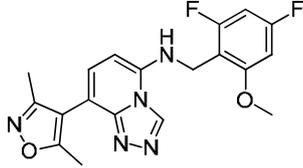
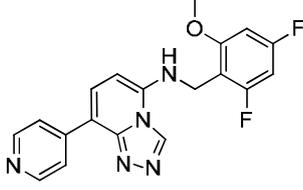
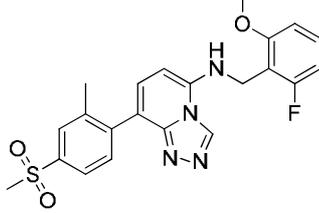
194		δ ppm 3,03 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,70 - 8,73 (m, 1H), 9,36 (d, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421
195		δ ppm 3,00 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,74 - 7,46 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421
196		δ ppm 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 - 8,51 (m, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,61 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 407
197		δ ppm 1,43 (d, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 4,85 - 4,87 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,39 (c, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 394
198		δ ppm 2,18 - 2,22 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,21 - 8,24 (m, 2H), 8,94 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 486
199		δ ppm 1,34 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,41 (c, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 447

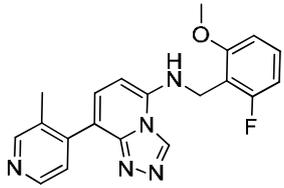
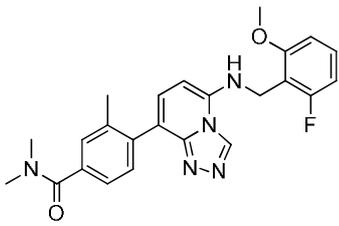
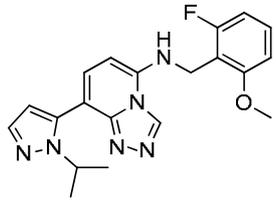
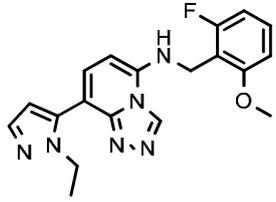
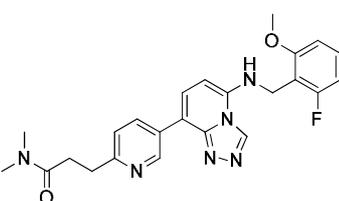
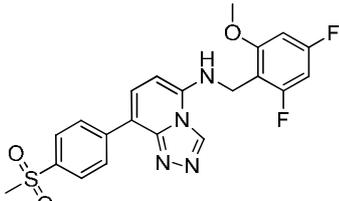
200		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 400
201		δ ppm 2,17 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 3H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 381
202		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 418
203		δ ppm 3,36 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,53 (s, 4H), 6,19 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 394
204		δ ppm 3,11 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,49 - 4,52 (m, 4H), 6,14 - 6,16 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,21 - 7,75 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,26 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 472
205		δ ppm 1,41 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 4,77 (c, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,52 - 8,54 (m, 1H), 9,19 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 394

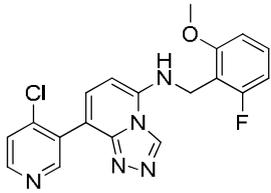
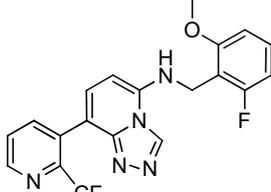
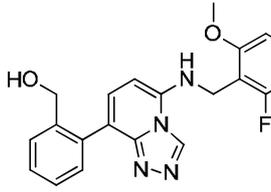
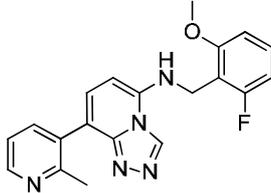
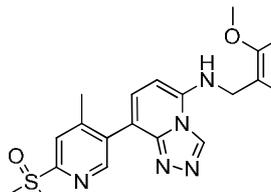
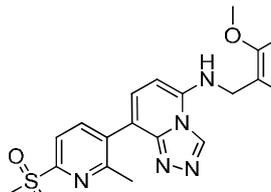
206		<p>δ ppm 3,00 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,89 (t, 2H), 7,40 (c, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH]⁺ = 420</p>
207		<p>δ ppm 3,87 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). / [MH]⁺ = 366</p>
208		<p>δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 400</p>
209		<p>δ ppm 2,23 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 388</p>
210		<p>δ ppm 1,01 - 1,09 (m, 2H) 1,10 - 1,18 (m, 2H) 3,85 (tt, 1H) 3,93 (s, 3H) 4,52 (d, 2H) 6,13 (d, 1H) 6,93 (t, 1H) 7,01 (d, 1H) 7,35 (s a., 1H) 7,40 - 7,49 (m, 1H) 7,69 (d, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,59 (s, 1H) 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 379</p>
211		<p>δ ppm 2,16 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 4H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 363</p>

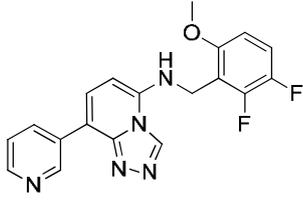
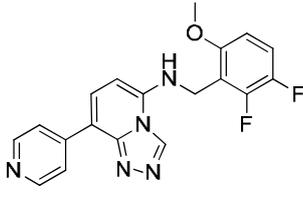
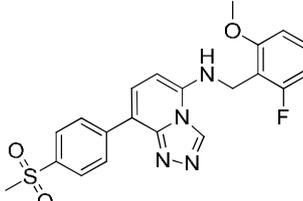
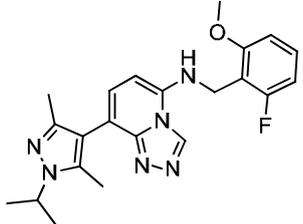
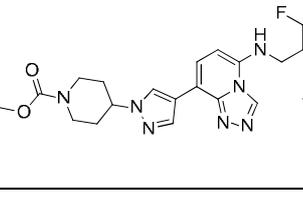
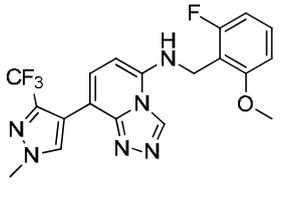
212		δ ppm 2,13 - 2,25 (m, 4H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,09 - 4,19 (m, 2H), 4,41 (dt, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,91 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,72 - 6,82 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,80 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 423
213		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 9,58 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 384
214		δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421
215		δ ppm 2,06 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 4,51 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 433
216		δ ppm 1,52 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 408
217		δ ppm 2,60 (d, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421

218		δ ppm 2,18 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,59 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 382
219		δ ppm 2,12 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 382
220		δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
221		δ ppm 2,41 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 365
222		δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,94 (t, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 382
223		δ ppm 2,14 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 381

224		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 417</p>
225		<p>δ ppm 1,81 (d, 2H), 1,99 (d, 2H), 2,59 - 2,68 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,26 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,82 - 7,00 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 422</p>
226		<p>δ ppm 2,49 (s, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,61 (t, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 4,52 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 452</p>
227		<p>δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 386</p>
228		<p>δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH]⁺ = 368</p>
229		<p>δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,42 (c, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H). [MH]⁺ = 441</p>

230		<p>δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,43 (c, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 2H), 8,76 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,62 (s, 1H). / [MH]⁺ = 364.</p>
231		<p>δ ppm 2,20 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,88 (d, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,26 (dd, 2H), 7,34 - 7,46 (m, 4H), 9,49 (s, 1H), [MH]⁺ = 434.</p>
232		<p>δ ppm 1,34 (d, 6H), 3,36 (s, 3H), 4,39 - 4,46 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 381</p>
233		<p>δ ppm 1,25 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH]⁺ = 367,0</p>
234		<p>δ ppm 2,77 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH]⁺ = 449</p>
235		<p>δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,50 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH]⁺ = 445</p>

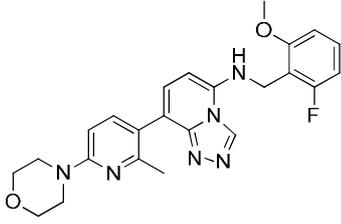
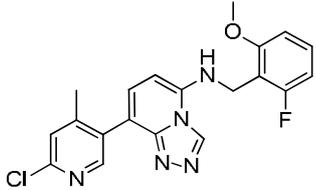
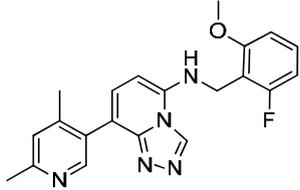
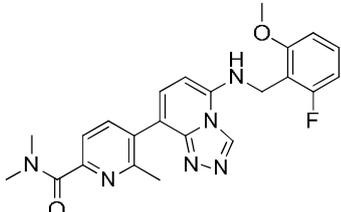
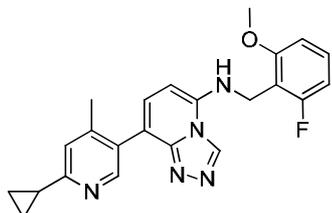
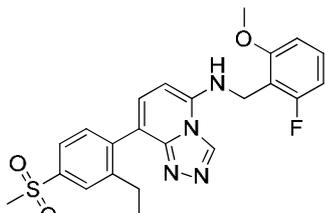
236		<p>δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H). / [MH]⁺ = 384</p>
237		<p>δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 418</p>
238		<p>δ ppm 3,91 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,88 - 7,02 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 379</p>
239		<p>δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH]⁺ = 382</p>
240		<p>δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 460</p>
241		<p>δ ppm 3,32 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 460,1</p>

242		δ ppm 3,87 (d, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,461 - 7,69 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,50 - 8,55 (m, 2H), 9,31 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
243		δ ppm 3,87 (d, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,43 (c, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368
244		δ ppm 3,25 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,44 (c, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 445
245		δ ppm 1,39 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,88 (d, 3H), 4,51 - 4,51 (m, 3H), 6,09 (d, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,41 (c, 1H), 9,43 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 409
246		δ ppm 1,60 - 1,90 (m, 2H), 2,06 - 2,09 (m, 2H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,44 - 4,49 (m, 2H), 6,19 - 6,23 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 480
247		δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 3H), 8,53 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421

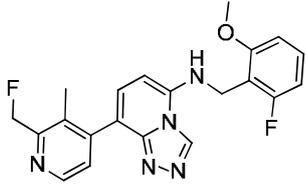
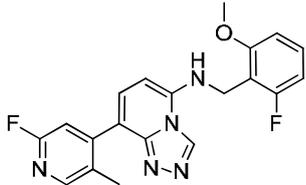
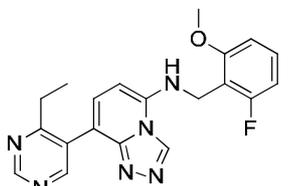
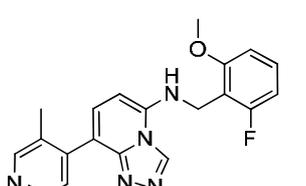
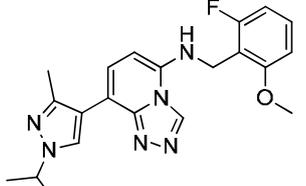
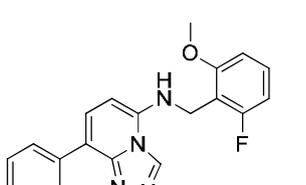
248		δ ppm 2,25 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 382
249		δ ppm 2,37 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 378
250		δ ppm 2,43 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 389
251		δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 389
252		δ ppm 2,26 (s, 3H), 3,03 (d, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 435
253		δ ppm 2,21 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 8,45 - 8,46 (m, 2H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 382

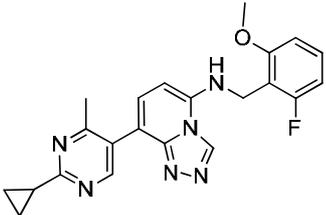
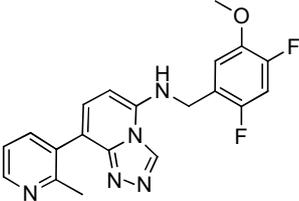
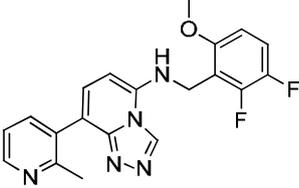
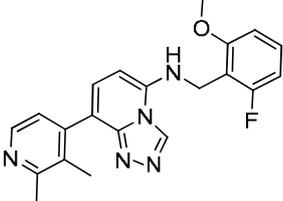
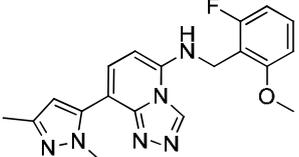
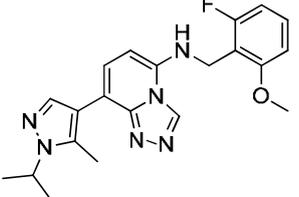
254		δ ppm 1,00 (t, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 4H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 377
255		δ ppm 1,50 (d, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,69 - 4,73 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 - 7,48 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 449
256		δ ppm 1,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,49 - 8,51 (t, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 421
257		δ ppm 1,08 (d, 6H), 2,74 - 2,87 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 4H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 391
258		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,77 - 8,80 (m, 2H), 9,54 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 400
259		δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 384

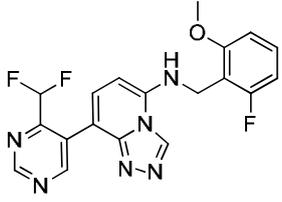
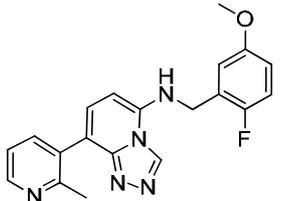
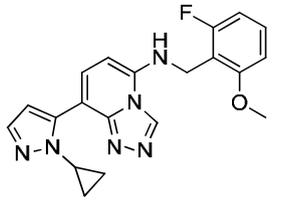
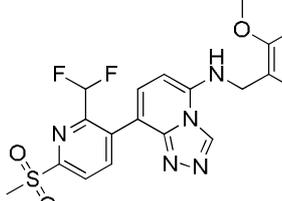
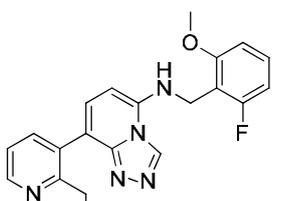
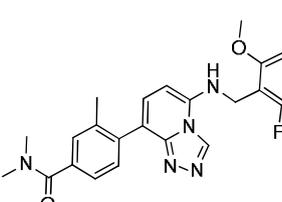
260		δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,69 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 408
261		δ ppm 2,20 (s, 3H), 3,67 - 3,72 (m, 4H), 3,76 - 3,79 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,68 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 450
262		δ ppm 2,13 (s, 3H), 3,46 - 3,49 (m, 4H), 3,71 - 3,74 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 449,3
263		δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (c, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 398
264		δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,40 (c, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,61 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 418
265		δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,78 - 6,99 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 400,1

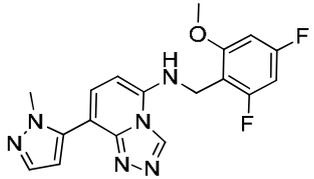
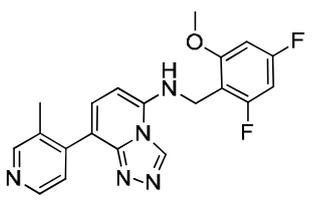
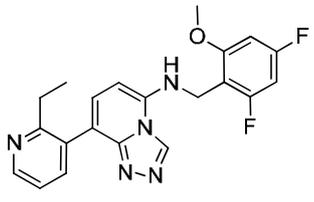
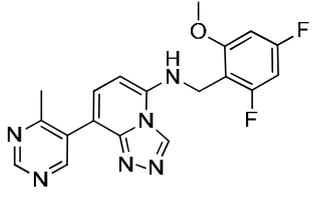
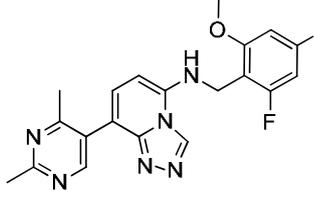
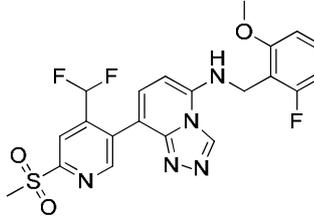
266		δ ppm 2,24 (s,3H),3,48 (t, 4H),3,72 (t, 4H), 3,88 (s,3H), 4,47 (d, 2H), 6,09 (d, 1H),6,72 (d, 1H), 6,89 (t, 1H),6,95 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 449,3
267		δ ppm 2,23 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H),7,54 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 398
268		δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,47 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,48 (s, 1H) / [MH] ⁺ = 378
269		δ ppm 2,40 (s, 3 H), 3,02 (d, 6 H), 3,89 (s, 3 H), 4,51 (d, 2 H), 6,16 (d, 1 H), 6,92 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H). / [MH] ⁺ = 435
270		δ ppm 0,95 (d, 4H), 2,12 – 2,08 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (s, 1H),7,40 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 404,2
271		δ ppm 1,04 (t, 3 H), 2,63 (c, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,50 (d, 2 H), 6,14 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,40 (c, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 455,2.

272		δ ppm 1,02 (t, 3 H), 2,54 (c, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,49 (d, 2 H), 6,13 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 9,49 (s, 1 H). / [M H] ⁺ = 378,3
273		δ ppm 1,18 (d, 6H), 2,02 - 2,08 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,68 (s, 1H) 9,21 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 393,1
274		δ ppm 1,10 (d, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 2,14 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,87 (s, 3 H), 3,89-3,92 (m, 1 H), 4,45 (d, 2H), 4,90 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (t, 1 H), 7,24 (c, 1H), 9,42 (s, 1 H). LCMS: [MH] ⁺ = 425,2
275		δ ppm 0,98-1,05 (m, 4 H), 2,02 (s, 3 H), 2,21 (s, 3H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,88 (s, 3 H), 4,46 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,09 (d, 1 H), 7,25 (t, 1H), 7,40 (c, 1H), 9,43 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 407,2
276		δ ppm 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,69 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [M+H] ⁺ = 382,2
277		¹ H RMN (400 MHz, Acetona) δ ppm 2,40 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 6,30 (d, 1 H), 6,79 - 7,09 (m, 3 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 9,32 (s, 1 H). / [MH] ⁺ = 414,0

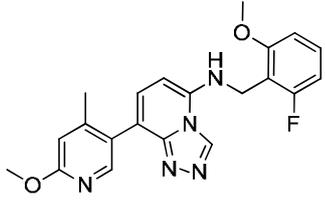
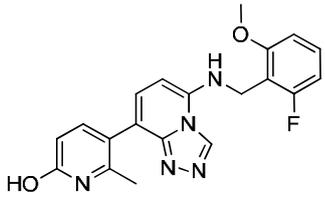
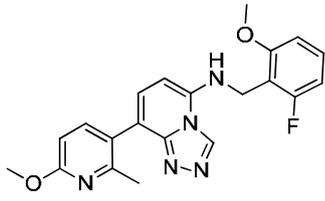
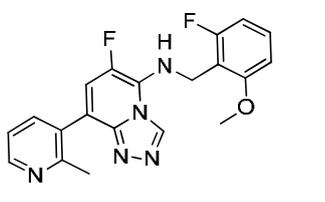
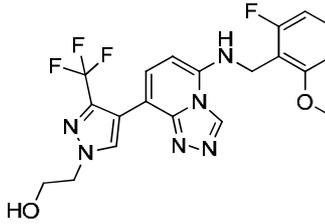
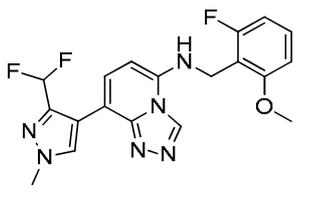
278		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Acetona) δ ppm 2,33 (d, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,67 (d, 2 H), 5,58 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 6,78 - 6,86 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 396,0$
279		δ ppm 2,20 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 382$
280		δ ppm 1,12 (t, 3H), 2,68 (c, 2H), 3,89(s, 3H), 4,54(d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,97 (d, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 1 H), 7,97 - 8,01 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,16 (s, 1H), 9,63 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 379,2$
281		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,53 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 432$
282		δ ppm 1,44 (d, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 3,88 (s, 3H), 4,45 - 4,49 (m, 3H), 6,08 (d, 1 H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 8,39 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 395$
283		δ ppm 1,08 (t, 3H), 2,64 (c, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,23(d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,65 - 7,67(m, 1H), 8,54(dd, 1H), 9,49(s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 378,3$

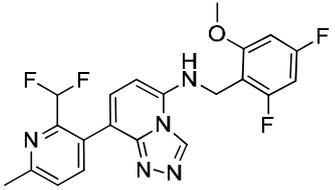
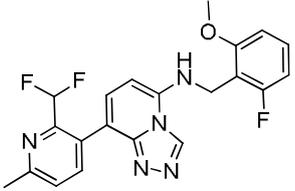
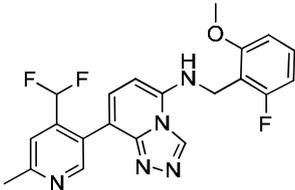
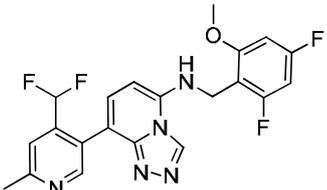
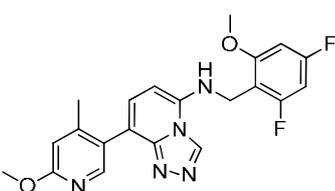
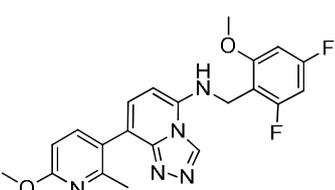
284		<p>δ ppm 1,01 - 1,06 (m, 4H), 2,20 - 2,24 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH]⁺ = 405</p>
285		<p>δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,03 (d, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 4H), 7,72 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 382</p>
286		<p>δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,45 (c, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH]⁺ = 382</p>
287		<p>δ ppm δ 2,08 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH]⁺ = 378</p>
288		<p>δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH]⁺ = 367</p>
289		<p>δ ppm 1,41 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,57 - 4,63 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (c, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). / [MH]⁺ = 395</p>

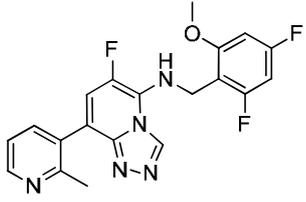
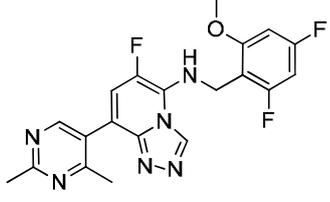
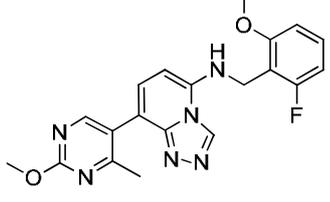
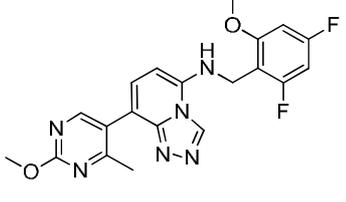
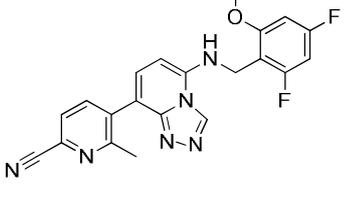
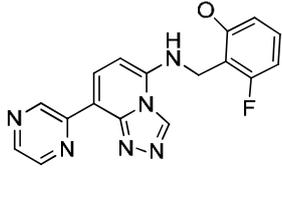
290		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,88 - 7,14 (m, 3H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 401$
291		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,59 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 7,06 - 7,09 (m, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,47 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 364$
292		δ ppm 0,81 - 0,83 (m, 2H), 0,91 - 0,93 (m, 2H), 3,77 - 3,79 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (c, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 379,1$.
293		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,39 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 6,22 (d, 1 H), 6,90 (t, 1H), 6,97 - 7,17 (m, 2 H), 7,41 - 7,44 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 9,55 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 478$
294		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 5,40 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,52 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 382$
295		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,20 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 3H), 9,45 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 452$

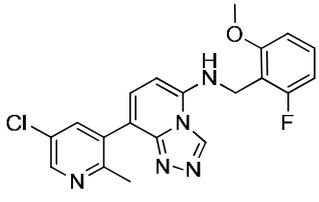
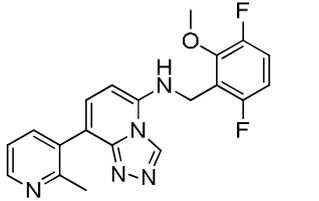
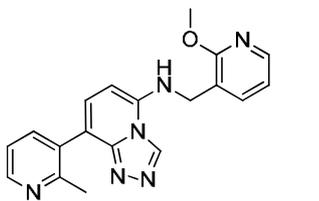
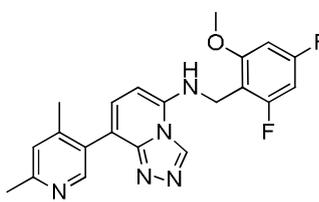
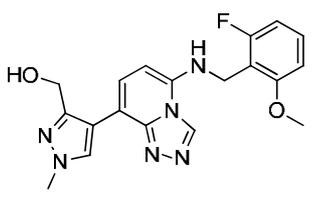
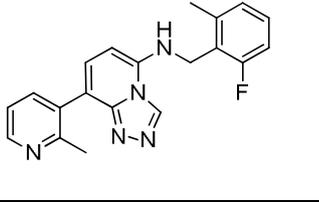
296		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,81 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,91 – 6,95 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 371,1$
297		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,21 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 302,2$
298		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,09 (t, 3H), 2,64 (c, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,54 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 396,2$
299		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,41 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 383,2$
300		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,36 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,46 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 397,2$
301		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 478,1$

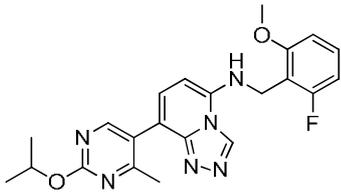
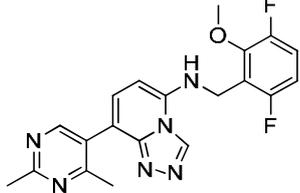
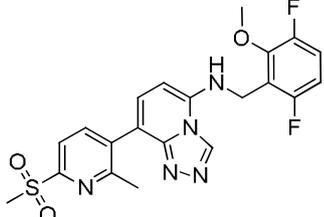
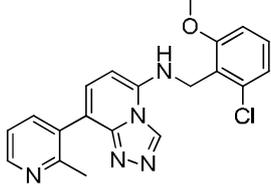
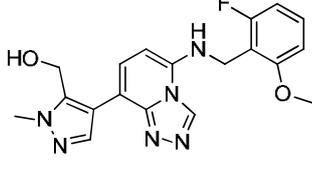
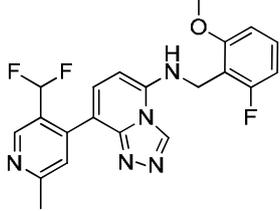
302		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,99 - 6,77 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,74 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 418,1$
303		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 5,19 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,52 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 380,2$
304		$^1\text{H RMN}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,22 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 430,4$
305		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 378,2$
306		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,29 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 7,08 - 6,86 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 414,2$
307		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,03 (t, 3H), 2,54 (c, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,90 - 6,98 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 396,1$

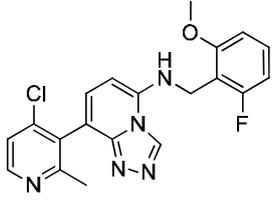
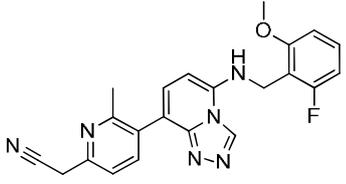
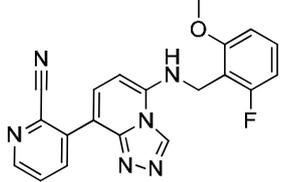
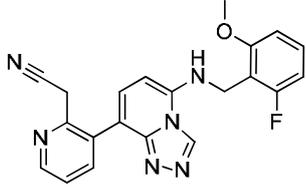
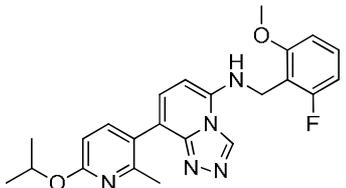
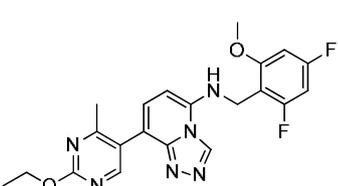
308		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 394,1$
309		δ ppm 2,11 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,71 (s a, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 380,3$
310		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 394,1$
311		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,48 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,44 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 382,2$
312		δ ppm 3,82 (c, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 5,03 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 451,1$
313		δ ppm 3,85 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (s, 0,25H), 6,88 - 6,90 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,00 (s, 0,5H), 7,11 (s, 0,25H), 7,40 (c, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 9,53 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 403,1$.

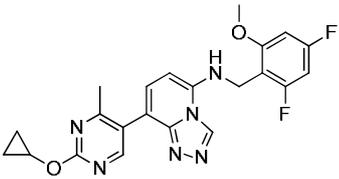
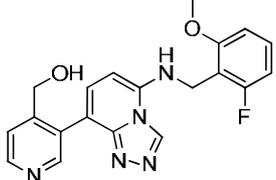
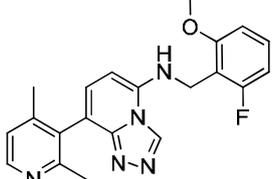
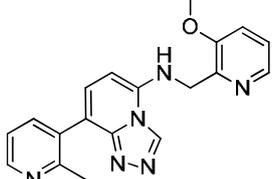
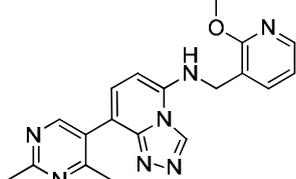
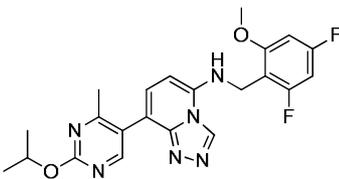
314		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,60 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,95 - 6,71 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 432,1$
315		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,59 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,92 - 6,71 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 414,1$
316		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,62 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 414,2$
317		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,62 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 432,1$
318		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,15 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 4,43 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 412,1$
319		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 4,44 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,45 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 412,1$

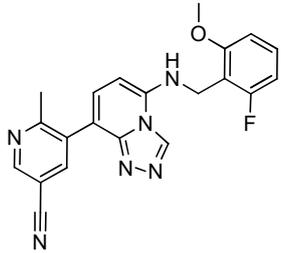
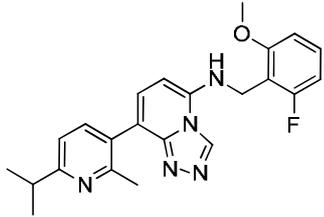
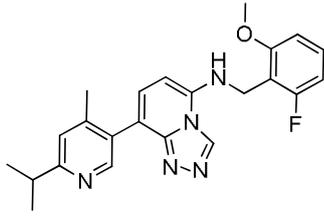
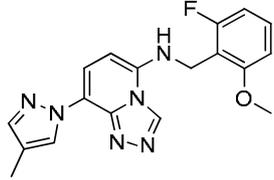
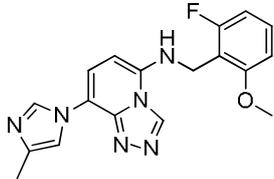
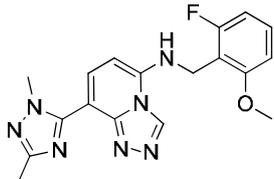
320		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,83 - 6,87 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 400,1$
321		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,65 (d, 2H), 6,84 - 6,87 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 415,1$
322		δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 395,2$
323		δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 413,2$
324		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,93 (dd, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 407,1$
325		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,55 (s a, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,96 (s, 1H). $[\text{MH}]^+ = 351,1$

326		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 398,0$
327		δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,72 (dd, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,47 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 382,1$
328		δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 9,48 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 346,9$
329		$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,16 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,92 (dd, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 396,1$
330		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,88 (s, 6H), 4,47 - 4,50 (m, 4H), 5,51 (t, 1H), 6,11 (d,1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,39 (dd,1H), 7,69 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 383,2$
331		δ ppm 2,38 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 6,17 (d, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 3 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,49 (dd, 1 H), 9,46 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 348,0$

332		δ ppm 1,35 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,22 - 5,30 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 423,3
333		δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,95 (d, 3H), 4,54 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 7,08 - 7,11 (m, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 397,2
334		δ ppm 3,32 (s, 6H), 3,95 (d, 3H), 4,56 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 460,2
335		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 7,12 - 7,16 (dd, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,51 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 380,1
336		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 4,52 (d, 2H), 5,84 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 383,1
337		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,52 (d, 2 H), 6,18 (d, 1 H), 6,89 - 7,23 (m, 3 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,72 (t, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H). / [MH] ⁺ = 414,1

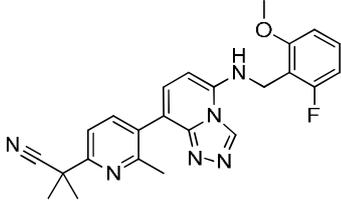
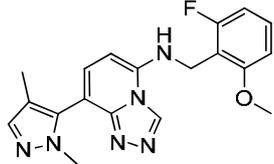
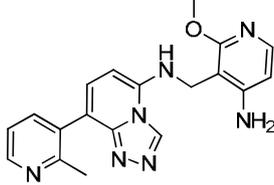
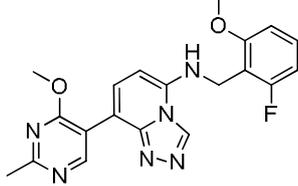
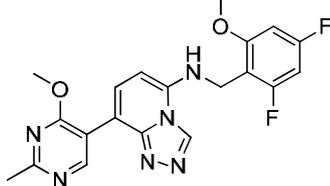
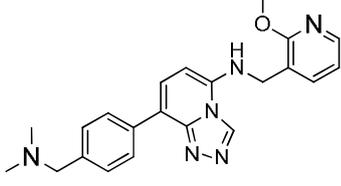
338		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,51 (d, 2 H), 6,15 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,55 (t, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 398,0$
339		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 403,1$
340		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 4,55 (d, 2 H), 6,23 (d, 1 H), 6,90 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,40 - 7,42 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,82 (dd, 2 H), 8,39 (dd, 1 H), 8,73 (dd, 1 H), 9,57 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 375,1$
341		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 4,51 (d, 2 H), 6,17 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,61 (dd, 1 H), 9,52 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 389,2$
342		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,51 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,49 (dd, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 8,61 (dd, 1 H), 9,52 (s, 1 H). / $[\text{MH}]^+ = 389,2$
343		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,41 (c, 2H), 4,44 (d, 2H), 5,26 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,89 - 6,94 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 441,3$

344		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,74 - 0,80 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,33 - 4,36 (m, 1H), 4,43 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 439,2
345		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 380,2
346		$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,13 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 377,9
347		δ ppm 2,36 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,66 (s, 2 H), 5,99 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 9,52 (s, 1 H). / [MH] ⁺ = 346,9
348		δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,54 (s, 2 H), 5,90 (d, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H). / [MH] ⁺ = 361,9
349		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,35 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (d, 2H), 5,26 (c, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,89 - 7,00 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 441,3

350		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,53 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 389,1
351		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (d, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,03 (c, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 406,2
352		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,03 (c, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 406,2
353		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,14 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 353,2
354		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (d, 2H), 6,06 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,39 (c, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 9,56 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 353,1
355		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 368,2

356		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,57 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 354,1$
357		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,56 – 6,57 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,59 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 339,1$.
358		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,63 (s, 1H). $[\text{MH}]^+ = 340,1$
359		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,56 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 353,1$
360		δ ppm 2,36 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 346,9$
361		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,99 (d, 1H), 9,64 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 340,1$
362		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 9,55 (s, 1H). / $[\text{MH}]^+ = 353,1$

363		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,58 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 339,1
364		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 8,06 (t, 1H), 8,47 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 347,2
365		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 366,8.
366		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 366,8
367		^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,46 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 367,0.
368		δ ppm 2,29 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] $^+$ = 450,3

369		δ ppm 1,75 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 1H), 7,49 – 7,54 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 9,50 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 431,3
370		¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 366,8
371		¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 6,10 - 6,13 (m, 3H), 6,33 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 – 7,32 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 361,9
372		δ ppm 2,59 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,88 - 6,93 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 395,2
373		δ ppm 2,59 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,88 - 6,93 (d, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 413,2
374		δ ppm 2,17 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (s a., 1H), 8,08 (d, 2H), 8,12 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H). / [MH] ⁺ = 388,9

VI. FARMACOLOGÍA Y UTILIDAD

5 Como componente clave del complejo PRC2, EED no tiene actividad enzimática intrínseca. Sin embargo, es crucial para la correcta función de PRC2. EED se une directamente a H3K27me3 y este evento de unión ubica el complejo PRC2 en el sustrato cromatínico y activa alostéricamente la actividad metiltransferasa. Actuar sobre el sitio alostérico dentro de la subunidad EED reguladora de PRC2 puede ofrecer un ángulo novedoso y único que sea ventajoso respecto a, o

complementario a, actuar directamente sobre el mecanismo de competición con SAM de EZH2 o PRC2. Por consiguiente, actuar sobre EED representa una estrategia muy atractiva para el desarrollo de una terapia novedosa para el tratamiento de muchas formas de cáncer. En particular, se necesitan moléculas de bajo peso molecular que, al actuar sobre EED, inhiban la actividad de PRC2. Recientemente se ha descubierto que los derivados de triazolopirimidina como se divulgan en la presente son útiles para actuar sobre EED para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por EED o PRC2, especialmente cánceres.

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede demostrar utilizando cualquiera de los siguientes procedimientos de prueba. Los compuestos de la presente invención se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad de PRC2 en un complejo pentamérico de EZH2, SUZ12, EED, Rbap48 y AEBP en ensayos bioquímicos. La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad celular de PRC2 se evaluó analizando la metilación de la lisina 27 de la histona H3 en líneas celulares humanas. La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir cánceres procedió de su capacidad de modular la actividad en líneas de células cancerosas humanas que portan una dependencia específica respecto a la actividad de PRC2 para mantener el crecimiento canceroso.

Ensayo de unión competitiva EED-péptido H3K27Me3 por AlphaScreen (α -screen)

Para evaluar la potencia de los compuestos en el ensayo de unión competitiva EED-H3K27Me3, los compuestos se diluyeron en serie con un factor de 3 en DMSO para obtener en total doce concentraciones. A continuación, se transfirieron los compuestos en cada concentración (75 nL de cada uno) con Mosquito a placas ProxiPlate 384 plus de Perkin Elmer de 384 pocillos. Se añadieron 8 μ L de las soluciones que contenían la proteína EED (1-441)-His 30 nM y el péptido biotina-H3K27Me3 (19-33) 15 nM en el tampón (HEPES 25 mM, pH 8, 0,02% de Tween-20, 0,5% de BSA) a los pocillos y a continuación se incubaron con los compuestos durante 20 min. La mezcla con las microesferas de detección AlphaScreen se preparó justo antes de su uso mezclando microesferasceptoras con quelato de níquel y microesferas donantes con estreptavidina en una relación 1:1 (Perkin Elmer, N.º de producto 6760619C/M/R) en el tampón descrito anteriormente. A continuación, se añadieron 4 μ L de mezcla de microesferas de detección a la placa y se incubó en la oscuridad a ta durante 1 h. Para cada uno, la concentración final de microesferas donantes yceptoras fue de 10 μ g/mL. Las placas se leyeron en EnVision (PerkinElmer) utilizando la configuración AlphaScreen adaptada para una detección de señales óptima con un filtro de 615 nm, después de una excitación de la muestra a 680 nm. La señal de emisión a 615 nm se utilizó para cuantificar la inhibición de los compuestos. Las señales AlphaScreen se normalizaron en función de la lectura procedente de los controles positivos (control con señal máxima) y negativos (control con señal mínima) para obtener el porcentaje de actividades restantes. Los datos se ajustaron a continuación a una ecuación de respuesta a la dosis utilizando el programa Helios (Novartis) para obtener los valores de CI₅₀. Helios es un *software* de análisis de datos de ensayos interno de Novartis que utiliza los métodos descritos por Normolle, D. P., *Statistics in Medicine*, 12:2025-2042 (1993); Formenko, I. *et al.*, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 82, 31-37 (2006); Sebaugh, J. L., *Pharmaceutical Statistics*, 10:128-134 (2011); Kelly, C. *et al.*, *Biometrics*, 46(4):1071-1085 (1990); y Kahm, M. *et al.*, *Journal of Statistical Software*, 33(7): (2010) (grofit: Fitting Biological Growth Curves with R, páginas 1-21, disponible en <http://www.jstatsoft.org/>).

Cada compuesto se sometió a un contrarribado para determinar si interfería con las microesferas AlphaScreen. Los compuestos se diluyeron como se ha descrito en la sección precedente, y el ensayo se realizó añadiendo 12 μ L del péptido biotina-miniPEG-His6 10 nM en el tampón anterior e incubando durante 20 min a ta antes de añadir las microesferas hasta una concentración de 10 μ g/mL en cada caso. A continuación, las placas se incubaron durante 1 h a ta en la oscuridad antes de leerlas en EnVison.

Ensayo LC-MS con EED

Los compuestos representativos de la presente invención se diluyeron en serie y por separado con un factor de 3 en DMSO para obtener en total ocho o doce concentraciones. A continuación, se transfirieron los compuestos de prueba en cada concentración (120 nL de cada uno) con Mosquito a placas ProxiPlate 384 plus de Perkin Elmer de 384 pocillos. Se añadieron las soluciones (6 μ L) del complejo PRC2 natural (wtPRC2) 24 nM y SAM 2 μ M al tampón de reacción (Tris 20 mM, pH 8,0, 0,1% de BSA, 0,01% de Tritón, DTT 0,5 mM) a los pocillos que se incubaron posteriormente con el compuesto de prueba durante 20 min. Se añadieron 6 μ L de una solución del sustrato peptídico H3K27Me0 (histona H3[21-44]-biotina) 3 μ M en tampón de reacción para iniciar cada reacción. Los componentes finales en la solución de reacción incluyen el complejo wtPRC2 12 nM, SAM 1 μ M y péptido H3K27me0 1,5 μ M con concentraciones variables de los compuestos. Un control positivo consistió en la enzima, SAM 1 μ M y sustrato 1,5 μ M en ausencia del compuesto de prueba, y un control negativo consistió en únicamente SAM 1 μ M y sustrato 1,5 μ M. Cada reacción se incubó a ta durante 120 min, a continuación se detuvo con la adición de 3 μ L por de solución de inactivación (TFA al 2,5% con d4-SAH 320 nM) La mezcla de reacción se centrifugó (centrífuga 5810 de Eppendorf, Rotor A-4-62) durante 2 min a 2000 rpm y se leyó en un espectrómetro de masas con triple cuadrupolo API 4000 con nebulizador Turbulon (Applied Biosystem) acoplado con UFLC Prominence (Shimadzu). A continuación, se normalizaron los niveles de producción de SAH en función de los valores procedentes de los controles positivos y negativos para obtener las actividades enzimáticas porcentuales. Los datos se ajustaron a continuación a una ecuación de respuesta a la dosis utilizando el programa Helios para obtener los valores de CI₅₀ del compuesto de prueba.

Ensayo ELISA (metilación de H3K27)

5 Los compuestos representativos de la presente invención se diluyeron en serie y por separado con un factor de 3 en DMSO para obtener en total ocho o doce concentraciones. A continuación, los compuestos se añadieron a células G401 cultivadas en placas de 384 pocillos con una dilución 1:500 para obtener la concentración más elevada de 20 μ M. Las células se cultivaron posteriormente durante 48 h antes del procedimiento ELISA.

10 Extracción de histonas: Las células, en una placa de 384 pocillos, se lavaron con PBS (tampón PBS 10 x (80 g de NaCl (Sigma, S3014), 2 g de KCl (Sigma, 60128), 14,4 g de Na₂HPO₄ (Sigma, S5136), 2,4 g de KH₂PO₄ (Sigma, P9791) hasta 1 L de agua, pH 7,4) y se lisaron con la adición de tampón de lisis (HCl 0,4 N; 45 μ L por pocillo). La placa se agitó suavemente a 4 °C durante 30 min. El lisado celular se neutralizó con tampón de neutralización (fosfato de sodio dibásico 0,5 M, pH 12,5, DTT 1 mM; 36 μ L por pocillo). La placa se agitó para garantizar que los lisados se mezclaran bien antes del protocolo de ELISA.

15 Protocolo de ELISA: Los lisados celulares se transfirieron a los pocillos de una placa de 384 pocillos y el volumen final se ajustó a 50 μ L por pocillo con PBS. La placa se selló, se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min y se incubó a 4 °C durante aproximadamente 16 h. La placa se lavó con tampón TBST (TBS 1 x (TBS 10x: 24,2 g de Tris (Sigma, T6066), 80 g de NaCl (Sigma, S3014) hasta 1 L de agua y se ajusta el pH a 7,6 con HCl) con un 0,1% de Tween-20). Se añadió tampón de bloqueo (TBST, 5% de BSA; 50 μ L por pocillo) y la placa se incubó durante 1 h a ta. El tampón de bloqueo se eliminó y se añadió el anticuerpo primario (30 μ L por pocillo). Se realizaron las siguientes diluciones con tampón de bloqueo: para el anticuerpo anti-H3K27me3 (Cell Signaling Technology, n.º 9733), la dilución fue de 1:1000; para el anticuerpo anti-H3K27me2 (Cell Signaling Technology, n.º 9288), la dilución fue de 1:100; para el anticuerpo anti-H3 (Abcam, n.º de cat 24834), la dilución fue de 1:1000. El anticuerpo primario se incubó en la placa a ta durante 1 h. Los pocillos se lavaron con TBST y se incubaron con un anticuerpo secundario durante 1 h a ta. Para los anticuerpos secundarios, se llevaron a cabo las siguientes diluciones con tampón de bloqueo: para el anticuerpo anti-conejo (Jackson ImmunoResearch, n.º 111-035-003), la dilución fue de 1:2000; y para el anticuerpo anti-ratón (Cell signaling technology, n.º 7076), la dilución fue de 1:1000. Después de 1 h de incubación a ta, los pocillos se lavaron con TBST. Se añadió sustrato ECL (Pierce, n.º 34080) en una cantidad de 30 μ L por pocillo y las placas se centrifugaron a 2000 rpm durante 2 min. La señal se leyó utilizando un lector Envision de PerkinElmer. Las lecturas de la metilación de H3K27 se normalizaron utilizando la señal de H3 y posteriormente se calculó el porcentaje de inhibición respecto a las muestras tratadas con DMSO. Los datos se ajustaron a continuación a una curva de respuesta a la dosis utilizando el programa Helios para obtener los valores de CI₅₀ del compuesto de prueba.

35 Análisis por inmunoelectrotransferencia

Los compuestos representativos de la presente invención se analizaron para determinar su capacidad de inhibir de manera selectiva PRC2. Se realizó la inmunoelectrotransferencia utilizando técnicas estándar de biología molecular. Las células se lisaron en tampón de lisis SDS (Millipore, n.º de cat. 20-163) y la concentración de la proteína se midió con un ensayo de proteínas con BCA (Pierce, n.º de cat. PI-23221). Anticuerpos para las inmunoelectrotransferencias: anti-EZH2 (n.º 3147), anti-H3 (n.º 9715), anti-H3K4me1 (n.º 9723), anti-H3K4me2 (n.º 9725), anti-H3K4me3 (n.º 9727), anti-H3K9me2 (n.º 9753), anti-H3K36me2 (n.º 9758), anti-H3K27me2 (n.º 9755) y anti-H3K27me3 (n.º 9756) se adquirieron de Cell Signaling Technology (Danvers, MA, EE. UU.). Anti-H3K9me1 (n.º 07-395), anti-H3K27me1 (n.º 07-448) y anti-H3K36me1 (n.º 07-548) se adquirieron de Millipore (Billerica, MA, EE. UU.). Anti-H3K36me3 (ab9050-100) se adquirió de Abcam (Cambridge, Reino Unido). Anti-H3K9me3 (n.º 39161) se adquirió de Active Motif (Carlsbad, CA, EE. UU.).

Los compuestos de la presente invención inhiben específicamente la metilación del sustrato H3K26 de PRC2. Esto se puede demostrar mediante su capacidad de inhibir H3K27me2 y H3K27me3 en varias líneas celulares cancerosas humanas, cuyos ejemplos incluyen células rhabdoides (G401) y células de linfoma (WSU-DLCL2, KARPAS422, SU-DHL4). Se obtiene el perfil de la selectividad respecto a varios de otros marcadores de la metilación, por ejemplo: H3K4me2; H3K9me2; H3K36me3 y H3K79me3.

Análisis de la proliferación celular

55 Se cultivaron células de linfoma de linfocitos B KARPAS422 utilizando condiciones de cultivo celular estándar en RPMI-1640 (Invitrogen, n.º cat 11875) complementado con un 15% de FBS (Invitrogen, n.º de cat 10099-141) en una incubadora humidificada a 37 °C, 5% de CO₂. Para evaluar el efecto de la inhibición de PRC2 en la proliferación celular, se sembraron células en crecimiento exponencial con una densidad de 1×10^5 células/mL en una placa de 12 pocillos (Corning, n.º cat CLS3513). Después de la siembra de células, se añadió un compuesto de la presente invención al medio celular (en concentraciones comprendidas entre 0 y 100 μ M, serie de dilución 3x). Los números de células viables se determinaron cada 3-4 días durante hasta 14 días utilizando Vi-CELL (Beckman Coulter). En los días de recuento de células, se repuso medio de crecimiento fresco y el compuesto y las células se dividieron para volver a una densidad de 1×10^5 células/mL. El número de células totales se expresa como células viables ajustadas a la división por mL. Las curvas de respuesta a la dosis y los valores de CI₅₀ se generaron utilizando Prism.

65

Análisis de las propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos según se divulgan en la presente se pueden determinar utilizando el protocolo descrito a continuación.

5

Se disolvió un compuesto representativo de la presente invención en un 10% de PEG300, 10% de Solutol HS 15 y 80% de tampón acetato pH 4,65 para generar una concentración final de 0,2 mg/mL para la administración intravenosa (IV) y oral (PO).

10

Para los estudios PK en ratas, se utilizaron en total tres ratas Sprague Dawley macho para cada estudio PK IV y PO en ratas, respectivamente. La solución de formulación se administró mediante un bolo IV único de 1 mg/kg y una única ingesta forzada oral (PO) de 2 mg/kg, respectivamente. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 150 μ L) mediante una cánula yugular en puntos temporales apropiados.

15

Para el estudio PK en ratones, se utilizaron en total doce ratones ICR macho para el estudio IV y PO, respectivamente. La solución de formulación se administró mediante un bolo IV único de 1 mg/kg y una única ingesta forzada oral (PO) de 2 mg/kg, respectivamente. Las muestras de sangre (aproximadamente 150 μ L) se recogieron mediante punción retroorbital (~150 μ L/ratón) después de anestesiarse con isoflurano o mediante punción cardiaca (recogida terminal) en puntos temporales apropiados (n=3).

20

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

25

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

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

30

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

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

35

Cl = Dosis_{iv}/AUC

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

Vdss = Cl * MRT

40

F % = (Dosis_{iv} x AUC_{oral})/Dosis_{oral} x AUC_{iv}) x 100%

Protocolo para el ensayo de alta capacidad de solubilidad en el equilibrio

45

Los compuestos de la presente invención se solubilizaron en primer lugar en una concentración 10 mM en DMSO puro. A continuación, se transfirieron 20 μ L en cada caso de la solución madre de DMSO a 6 pocillos de una placa de 96 pocillos. El disolvente DMSO se secó con un evaporador de disolventes GeneVac a 30 °C, vacío de 1 mbar durante 1 h. Después de la adición de 200 μ L de soluciones tampón (pH 6,8 o FaSSIF), la placa se selló y agitó a 160 rpm durante 24 h a ta. La placa se centrifugó a 3750 rpm durante 20 min, 5 μ L de sobrenadante se mezclaron con 495 μ L de MeOH/H₂O (1:1). Se prepararon soluciones madre de 0,01 μ M, 0,1 μ M, 1 μ M, 10 μ M mediante una serie de diluciones para las curvas de calibración. El sobrenadante se cuantificó mediante HPLC o LC/MS utilizando la curva de calibración. La solubilidad en el equilibrio de alta capacidad se determinó en función de la concentración del sobrenadante.

50

Estudios de eficacia en un modelo de xenoinjerto de ratones

55

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

10 Las células Karpas 422 de linfoma de linfocitos B humanos se cultivaron en medio RPMI-1640 (Gibco; 11875-093) complementado con un 15% de FBS (Gibco; 10099-141) y un 1% de penicilina-estreptomina (Gibco; 15140-122) a 37°C en una atmósfera con un 5% de CO₂ en aire. Las células se mantuvieron en cultivos en suspensión en concentraciones entre 0,5 - 2 x 10⁶ células/mL. Las células se dividieron 1:3 cada 2-4 días. Para establecer los modelos tumorales de xenoinjerto, las células se recolectaron, se suspendieron en PBS, se mezclaron con Matrigel (BD Bioscience) en una relación volumétrica de 1:1 a una concentración de 1x10⁸ células/mL y posteriormente se inyectaron por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones desnudos balb/c (Vital River) en una concentración de 5x10⁶ células por animal.

15 El compuesto se formuló como una suspensión en un 0,5% de metilcelulosa (MC) y un 0,5% de Tween 80 en tampón 50 mM pH 6,8 (preparado en las instalaciones de acuerdo con USP) y se administró por vía oral mediante alimentación forzada en dosis específicas.

20 El tratamiento se inició cuando el volumen tumoral promedio alcanzó 100-300 mm³. El crecimiento tumoral y los pesos corporales se monitorizaron a intervalos regulares. Los diámetros más largos, anchura (A) y longitud (L), de los tumores del xenoinjerto se midieron manualmente con calibradores, y el volumen tumoral se estimó utilizando la fórmula: 0,5 x L x A².

25 Cuando proceda, los resultados se presentan como media ± EEM. Los gráficos y análisis estadístico se realizaron utilizando GraphPad Prism 5.00 (*software* GraphPad). Los datos de cambios tumorales y del peso corporal se analizaron estadísticamente. Si las varianzas en los datos estuvieron distribuidas normalmente (prueba de Bartlett para varianzas iguales), los datos se analizaron utilizando ANOVA unidireccional con prueba de Dunnett *post hoc* para la comparación del grupo de tratamiento respecto al de control. Se utilizó la prueba de Tukey *post hoc* para la comparación intragrupal. Si este no fue el caso, se utilizó la prueba en rangos de Kruskal-Wallis con Dunn *post hoc*.

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

$$(\Delta\text{volumen tumoral}^{\text{tratado}}/\Delta\text{volumen tumoral}^{\text{control}})*100$$

35 Se calculó la regresión del tumor de acuerdo con:

$$-(\Delta\text{volumen tumoral}^{\text{tratado}}/\text{volumen tumoral}^{\text{tratado al inicio}})*100$$

40 Donde Δ volumen tumoral representa el volumen tumoral medio en el día de la evaluación menos el volumen tumoral medio al comienzo del experimento.

Los Ejemplos ejemplificados a continuación se estudiaron en los ensayos de unión a EED Alphascreen, LC-MS y/o ELISA descritos anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora de EED. Se observó un intervalo de valores de CI₅₀ ≤ 5 μM (5000 nM).

45 La siguiente Tabla 3 enumera los valores de CI₅₀ en los ensayos con EED (a) Alphascreen de unión cualificado, (b) LC-MS cualificado y/o (c) ELISA cualificado medidos para los siguientes ejemplos. «N/E» significa «no evaluado»

Tabla 3

Ej. #	Nombre IUPAC	(a) Cl ₅₀ (μM)	(b) Cl ₅₀ (μM)	(c) Cl ₅₀ (μM)
1	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0277	0,0112	0,0181
2	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0109	0,0188	0,0087
3	8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0175	0,0236	0,0107
4	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isobutil-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0086	0,0066	0,0057
5	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0482	0,1373	0,0426
6	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metilpiridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0909	0,1492	0,057
7	8-(2,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0187	0,0114	0,0101
8	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0106	0,0352	0,0043
9	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0339	0,0624	0,0024
10	8-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0611	0,1981	0,0093
11	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0307	0,1192	0,0405

ES 2 798 424 T3

12	8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-6-fluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,5593	N/E	0,4835
13	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(3-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0711	0,4697	0,068
14	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(3-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3253	N/E	0,2802
15	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0149	0,0663	0,0175
16	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0562	0,3771	0,1582
17	<i>N</i> -bencil-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2342	N/E	0,2489
18	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0817	0,9301	0,1145
19	<i>N</i> -(2-difluorometoxi)bencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1694	0,5868	0,3626
20	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,079	0,2478	0,1852
21	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1245	1,0634	0,2335
22	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0562	0,3648	0,0423
23	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-fenil[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1795	N/E	0,5213
24	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0464	0,0921	0,0478

ES 2 798 424 T3

25	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0336	0,1506	0,0503
26	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(piridazin-4-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0734	0,4981	0,0477
27	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0444	0,2663	0,0515
28	8-(3-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0379	0,2906	0,054
29	8-(4-(azetidina-1-ilmetil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,013	0,0877	0,0231
30	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(morfolinometil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0382	0,4829	0,1133
31	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metilbencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3939	N/E	0,5081
32	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(1-(pirrolidina-1-il)etil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0174	0,1419	0,038
33	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(4-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	-2 0,0842	0,2938	0,277
34	4-(5-((2-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencenosulfonamida	0,0045	0,3582	0,0184
35	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(3-fluorobencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	2,5736	N/E	3,4948
36	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-fluorobencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,0108	N/E	0,9368
37	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(4-fluorobencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,5219	N/E	1,804

ES 2 798 424 T3

38	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0325	0,4376	0,0469
39	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0155	0,2693	0,0375
40	óxido de 1-(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>] piridin-8-il)fenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina	0,078	0,4568	0,1375
41	4-(5-((2-metoxibencil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	0,0249	0,3048	0,0474
42	(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	0,0165	0,2056	0,0279
43	8-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0095	0,7846	0,0038
44	8-(3,5-difluoro-4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0748	1,0975	0,112
45	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	⁻⁶ 0,0177	0,0233	0,0076
46	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(<i>o</i> -tolil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,16	N/E	0,5293
47	8-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0985	1,3342	0,293
48	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	4,2257	N/E	2,2844
49	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	⁻⁵ 0,1644	N/E	0,1399
50	8-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0915	3,1921	0,3744

ES 2 798 424 T3

51	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(5-metoxipiridin-3-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1267	N/E	0,159
52	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(2-metoxipirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0894	0,735	0,1057
53	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(piperidin-4-ilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0279	0,1436	0,0365
54	8-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,019	0,2297	0,0566
55	1-(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)bencil)pirrolidin-2-ona	0,0151	N/E	0,0441
56	8-(4-(etilsulfonil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,033	0,1298	0,0885
57	8-(4-(isopropilsulfonil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0159	0,1835	0,0395
58	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(pirimidin-5-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0598	N/E	0,0663
59	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(2-metoxipiridin-4-il)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0316	N/E	0,1677
60	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0402	N/E	0,0565
61	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0438	0,5379	0,0619
62	8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0436	0,321	0,0667
63	1-(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)etanona	0,0768	1,7044	0,2752

ES 2 798 424 T3

64	2-cloro-4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)benzamida	0,0317	0,9143	0,126
65	8-(3-cloro-4-morfolinofenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,6631	N/E	10,9523
66	8-(4-((3-fluoroazetidina-1-il)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0118	0,2524	0,0299
67	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(2-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0546	0,1969	0,045
68	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(pirrolidina-1-il)piridin-4-il)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0167	0,3114	0,0497
69	8-(6-(4-etilpiperazina-1-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0282	0,3041	0,0737
70	8-(4-((dimetilamino)metil)-2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0376	0,1881	0,3338
71	3-fluoro-4-(5-((2-metoxibencil)amino)-[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	0,0349	0,2751	0,0434
72	4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)benzamida	0,0129	1,005	0,0433
73	4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)benzenosulfonamida	0,0452	0,2364	0,3969
74	8-(4-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3199	N/E	4,2377
75	8-(5-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1322	N/E	0,4876
76	8-(4-((1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0419	0,4201	0,1333

ES 2 798 424 T3

77	8-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0146	0,1065	0,0217
78	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,018	0,0751	0,0261
79	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-N,N-dimetilbenceno sulfonamida	0,1158	N/E	0,0785
80	N-(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)fenil)acetamida	0,2245	N/E	0,7787
81	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-(5-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	-2-0,3874	N/E	0,9277
82	N-(4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,0803	0,5087	0,3298
83	N-(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0557	0,4911	0,8152
84	4-(5-((4-fluoro-2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	0,1767	N/E	1,1753
85	N-(4-(5-((4-fluoro-2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,1857	N/E	1,0265
86	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-(3-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	-2-0,2183	N/E	0,5286
87	8-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0392	0,2387	0,0901
88	N-(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,1775	N/E	0,5005
89	4-(5-((4-fluoro-2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)bencenosulfonamida	0,132	N/E	1,4779

ES 2 798 424 T3

90	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,4096	N/E	2,1345
91	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0375	0,2775	0,0608
92	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1379	N/E	0,2987
93	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1618	N/E	0,3999
94	8-(3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0265	0,0623	0,0411
95	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1766	N/E	0,1636
96	(4-(5-((4-fluoro-2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona	0,1055	N/E	0,2527
97	8-(5-cloro-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,105	N/E	0,7755
98	<i>N</i> -(2,4-difluoro-5-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,359	N/E	0,2871
99	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2548	N/E	0,3846
100	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)bencenosulfonamida	0,0124	0,1392	0,04
101	<i>N</i> -(2-hidroxietil)-4-(5-((2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)bencenosulfonamida	0,0501	2,5837	0,1023
102	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfinil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0619	1,4563	0,0689

ES 2 798 424 T3

103	<i>N</i> -(4,5-difluoro-2-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	2,8618	N/E	8,2146
104	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1601	N/E	0,1315
105	<i>N</i> -(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,0215	0,2815	0,0433
106	<i>N</i> -(2-fluoro-4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,0468	0,4538	0,053
107	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona	0,0214	0,1079	0,0126
108	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0708	0,35	0,191
109	8-(5-cloro-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0271	0,2986	0,1033
110	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1267	N/E	0,0742
111	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0765	0,4046	0,0567
112	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0098	0,2564	0,0049
113	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0387	0,1175	0,0274
114	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,016	0,0906	0,0095
115	<i>N</i> -(5-fluoro-2-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,8312	N/E	0,6955

ES 2 798 424 T3

116	<i>N</i> -(5-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2763	N/E	0,7483
117	<i>N</i> -(5-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,8458	N/E	0,895
118	<i>N</i> -(5-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,2637	N/E	1,2725
119	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,677	N/E	5,1432
120	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2441	N/E	0,1898
121	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,6797	N/E	0,2988
122	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3131	N/E	0,1379
123	8-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,042	0,3676	0,0994
124	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0521	0,0645	0,0247
125	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1534	N/E	0,1729
126	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)-[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N</i> -(2-idroxi)etil)bensenosulfonamida	0,0115	1,7394	0,005
127	8-(6-(isopropilsulfonyl)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0217	0,572	0,0142
128	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0332	0,2241	0,0185

ES 2 798 424 T3

129	<i>N</i> -(2-fluoro-4-(5-((4-fluoro-2-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)metanosulfonamida	0,3811	N/E	0,8537
130	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0311	0,0625	0,0809
131	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0322	0,1807	0,0812
132	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(piperidin-4-ilsulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0691	0,0649	0,0218
133	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,005	0,0658	0,0053
134	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1766	N/E	0,5381
135	<i>N</i> -(5-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,4437	N/E	0,2791
136	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metoxibencil)-8-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	2,8816	N/E	11,3854
137	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3436	N/E	0,7332
138	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,2687	N/E	2,9009
139	8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,026	0,0465	0,0117
140	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0175	0,2683	0,0188
141	8-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1178	N/E	0,761

ES 2 798 424 T3

142	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0136	0,1063	0,0348
143	8-(6-((1-etilpiperidin-4-il)sulfonyl)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0311	0,3228	0,0532
144	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,269	N/E	0,9858
145	2-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanol	0,1253	N/E	0,1184
146	<i>N</i> -(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	1,9773	N/E	4,106
147	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(pirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0774	0,0608	0,0425
148	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0289	0,0998	0,0606
149	8-(6-((1-etilpiperidin-4-il)sulfonyl)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0182	0,0271	0,0149
150	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0356	0,0948	0,0142
151	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-ol	0,0664	0,6758	0,0803
152	8-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0659	0,2066	0,1013
153	<i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,168	N/E	0,2228
154	<i>N</i> -(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)- <i>N</i> -metilmetanosulfonamida	0,0045	0,0834	0,0049

ES 2 798 424 T3

155	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(4-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3199	N/E	0,1832
156	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(4-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	-3-1,3457	N/E	0,7877
157	2-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenoksi)etanol	0,0404	0,152	0,0431
158	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-fluoropiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0138	0,0389	0,0196
159	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-fluoropiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,049	0,1017	0,041
160	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0157	0,3509	0,0148
161	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0487	0,0901	0,0261
162	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0166	0,0775	0,0143
163	<i>N</i> -(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)- <i>N</i> -metilmetanosulfonamida	0,0166	0,0505	0,0107
164	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0332	0,1196	0,036
165	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0159	0,038	0,014
166	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-fluoropiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0252	0,0204	0,0333
167	1-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-3-il)pirrolidin-2-ona	0,0134	0,6789	0,0103

ES 2 798 424 T3

168	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-8-(6-(2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0505	0,168	0,1052
169	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(2-(metilsulfonyl)etoksi)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0845	0,3051	0,1047
170	2-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanol	0,0258	0,0672	0,0186
171	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -(3-fluoro metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,8391	N/E	1,1047
172	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-morfolinopiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0564	0,1619	0,111
173	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0363	0,1227	0,0403
174	8-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0472	0,1355	0,0767
175	2-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)etanol	0,0359	0,1479	0,0239
176	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0329	0,1762	0,0586
177	8-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0158	0,0323	0,0123
178	3-fluoro-4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	0,0065	0,0188	0,0065
179	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-(piperidin-4-ilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0248	0,174	0,0132
180	8-(6-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0557	0,1708	0,0579

ES 2 798 424 T3

181	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-fluoropiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0112	0,0442	0,0114
182	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N</i> -metilnicotinamida	0,0204	0,5197	0,0165
183	2-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)etanol	0,0199	0,0416	0,0173
184	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0464	0,0777	0,025
185	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0079	0,0185	0,0036
186	8-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0659	0,014	0,0409
187	8-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0416	0,1718	0,0528
188	8-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0552	0,0931	0,0348
189	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0536	0,0711	0,0564
190	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0415	0,2399	0,0131
191	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metoxifenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,4791	N/E	0,996
192	8-(2-clorofenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0888	0,3483	0,1181
193	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(trifluorometil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2828	N/E	0,7042

ES 2 798 424 T3

194	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilpicolinamida	0,0165	0,0494	0,0063
195	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilnicotinamida	0,0176	0,0613	0,008
196	<i>N</i> -(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-2-il)acetamida	0,0253	0,164	0,0438
197	1-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-3-il)etanol	0,4144	N/E	0,1609
198	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-(3-(metilsulfonil)propoxi)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0345	0,2352	0,032
199	8-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0237	0,3281	0,0313
200	8-(4-amino-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0711	0,2246	0,1095
201	8-(4-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0465	0,3656	0,0717
202	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,2698	N/E	0,3179
203	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-(metoximetil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0538	0,073	0,0387
204	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-(2-(metilsulfonil)etoxi)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,1433	N/E	0,0958
205	1-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-2-il)etanol	0,0531	0,1602	0,0437
206	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	0,024	0,048	0,0241

ES 2 798 424 T3

207	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-3-ol	0,0249	0,4675	0,0748
208	8-(4-amino-2,5-difluorofenil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,1048	N/E	0,1396
209	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-3-metilbenzotrilo	0,1193	N/E	0,0762
210	8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0424	0,1649	0,0619
211	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(o-tolil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,1027	N/E	0,1513
212	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,018	0,0756	0,0226
213	8-(2-cloropiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0205	0,02	0,0165
214	(E)-Oxima O-metilica de 1-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-2-il)etanona	0,0552	0,9646	0,0627
215	1-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona	0,02	0,1496	0,055
216	2-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-3-il)propan-2-ol	0,033	0,4494	0,0255
217	2-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-3-il)-N-metilacetamida	0,0343	0,9464	0,025
218	8-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0383	0,0795	0,042
219	8-(5-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0291	0,2126	0,0267

ES 2 798 424 T3

220	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,046	0,1418	0,0556
221	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0216	0,0149	0,0121
222	8-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0099	0,1216	0,0099
223	8-(5-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0233	0,2302	0,0667
224	8-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1366	N/E	0,2199
225	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0269	0,1472	0,0159
226	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-(2-morfolinoetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0433	0,092	0,0388
227	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0455	0,1311	0,0402
228	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0789	0,0986	0,0437
229	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0161	0,0559	0,0135
230	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metilpiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0129	0,0272	0,0094
231	4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> ,3-trimetilbenzamida	0,0077	0,0291	0,0034
232	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,05	0,1593	0,0622

ES 2 798 424 T3

233	8-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,014	0,0478	0,0153
234	3-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetilpropanamida	0,035	0,1492	0,0263
235	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0687	0,1074	0,1384
236	8-(4-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0836	0,1158	0,0663
237	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0869	0,1157	0,1161
238	(2-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)fenil)metanol	0,0745	0,1529	0,0853
239	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0246	0,0396	0,02
240	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0521	0,0534	0,0295
241	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0162	0,0562	0,0126
242	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1769	N/E	0,4545
243	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,3289	N/E	0,3493
244	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(metilsulfonyl)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2312	N/E	0,2766
245	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-isopropil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0146	0,0277	0,0082
246	4-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de metilo	0,0689	0,1063	0,2424

ES 2 798 424 T3

247	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0358	0,7002	0,0427
248	8-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0165	0,0818	0,0096
249	8-(2,6-dimetilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0227	0,0419	0,0124
250	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-6-metilpicolinonitrilo	0,0143	0,0202	0,0065
251	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-4-metilpicolinonitrilo	0,0157	0,0418	0,0086
252	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> ,4-trimetilpicolinamida	0,0141	0,0079	0,0044
253	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0662	0,2889	0,0592
254	8-(2-etilfenil)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,2634	N/E	0,7611
255	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-isopropil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1893	N/E	0,0768
256	<i>N</i> -((5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)metil)acetamida	0,0251	0,159	0,0104
257	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isopropilfenil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,9058	N/E	62,5
258	8-(4-(difluorometil)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0245	0,0716	0,0167
259	8-(3-cloropiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0175	N/E	0,0091

ES 2 798 424 T3

260	8-(2-(dimetilamino)-4-metilpirimidin-5-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0354	0,0459	0,0217
261	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-2-morfolinopirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0176	N/E	0,0078
262	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-6-morfolinopiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0124	N/E	0,0156
263	8-(6-cloro-2-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0169	N/E	0,0154
264	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0148	N/E	0,0147
265	8-(2-(difluorometil)piridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0141	0,0063	0,0071
266	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metil-6-morfolinopiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0089	0,0562	0,0099
267	8-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,017	0,0758	0,0146
268	8-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0194	0,034	0,0214
269	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-N,N,6-trimetilpicolinamida	0,0089	0,0601	0,0048
270	8-(6-ciclopropil-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0273	0,1064	0,0423
271	8-(2-etil-4-(metilsulfonil)fenil)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0332	0,0803	0,03
272	8-(4-etilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0347	0,0575	0,0618

ES 2 798 424 T3

273	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-isopropilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,069	0,0997	0,0613
274	1-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propan-2-ol	0,0146	0,0253	0,0154
275	8-(1-ciclopropil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0233	0,0718	0,0216
276	8-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0139	0,0505	0,008
277	8-(2-(difluorometil)-3-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0142	0,0322	0,012
278	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(fluorometil)-3-metilpiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,011	0,027	0,0064
279	8-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0158	0,0751	0,0121
280	8-(4-etilpirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0237	0,3172	0,0118
281	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,023	0,124	0,0169
282	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0107	0,0157	0,0081
283	8-(2-etilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0396	0,576	0,0621
284	8-(2-ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0096	0,0444	0,0105
285	<i>N</i> -(2,4-difluoro-5-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1763	N/E	0,1118

ES 2 798 424 T3

286	<i>N</i> -(2,3-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1123	N/E	0,1152
287	8-(2,3-dimetilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0101	0,0386	0,0066
288	8-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0127	0,0234	0,0063
289	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-isopropil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0284	0,1285	0,0303
290	8-(4-(difluorometil)pirimidin-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0307	0,0332	0,004
291	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1836	N/E	0,0849
292	8-(1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,029	0,1953	0,0114
293	8-(2-(difluorometil)-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0314	0,0201	0,0106
294	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(fluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0239	0,1164	0,0094
295	4-(5-((2,4-difluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)- <i>N,N</i> ,3-trimetilbenzamida	0,0307	0,3207	0,0124
296	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,013	0,1264	0,0051
297	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metilpiridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0423	0,618	0,0175
298	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-etilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0679	0,3622	0,0869

ES 2 798 424 T3

299	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0276	0,0666	0,0119
300	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0359	0,0607	0,0206
301	8-(4-(difluorometil)-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0237	0,0934	0,0064
302	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(difluorometil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0133	0,0393	0,0098
303	(3-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)piridin-2-il)metanol	0,0276	0,0204	0,0155
304	8-(6-(difluorometoxi)-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0266	0,0483	0,018
305	8-(2,5-dimetilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0526	0,0946	0,0282
306	8-(2-(difluorometil)-5-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0309	0,0418	0,0155
307	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-etilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,205	N/E	0,2257
308	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0186	0,1171	0,0174
309	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-6-metilpiridin-2-ol	0,0158	0,0606	0,0116
310	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0136	0,0561	0,0166
311	6-fluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-4-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-amina	0,4205	N/E	0,8333

ES 2 798 424 T3

312	2-(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etanol	0,0312	0,171	0,0225
313	8-(3-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0034	0,0147	0,004
314	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0223	0,1099	0,0186
315	8-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0077	0,0215	0,0078
316	8-(4-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0157	0,2148	0,0173
317	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-(difluorometil)-6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0356	0,2179	0,0532
318	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0716	N/E	0,0716
319	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0285	0,1299	0,0407
320	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-6-fluoro-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,4248	N/E	0,4342
321	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-6-fluoro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	2,6557	N/E	1,5349
322	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0091	0,0323	0,0071
323	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metoxi-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0246	0,0312	0,0143
324	5-(5-((2,4-difluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-6-metilpicolinonitrilo	0,0179	0,0638	0,0159

ES 2 798 424 T3

325	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(pirazin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,037	0,1412	0,0338
326	8-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0261	0,0716	0,0298
327	<i>N</i> -(3,6-difluoro-2-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0483	0,172	0,0519
328	<i>N</i> -((2-metoxipiridin-3-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0735	0,2837	0,0763
329	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4,6-dimetilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0311	1,357	0,048
330	(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metanol	0,024	0,0962	0,024
331	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metilbencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,459	N/E	0,519
332	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0082	0,0266	0,0073
333	<i>N</i> -(3,6-difluoro-2-metoxibencil)-8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0951	0,2863	0,0676
334	<i>N</i> -(3,6-difluoro-2-metoxibencil)-8-(2-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,038	0,1438	0,0316
335	<i>N</i> -(2-cloro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0845	0,254	0,3179
336	(4-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol	0,0128	0,0595	0,0121
337	8-(5-(difluorometil)-2-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0238	0,1665	0,0431

ES 2 798 424 T3

338	8-(4-cloro-2-metilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0074	0,0421	0,0162
339	2-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-6-metilpiridin-2-il)acetoneitrilo	0,006	0,0209	0,0067
340	3-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)picolinonitrilo	0,0125	0,5226	0,0255
341	2-(3-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-2-il)acetoneitrilo	0,0216	0,0955	0,0219
342	N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0105	0,0475	0,0153
343	N-(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-etoxi-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0257	0,4921	0,0365
344	8-(2-ciclopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)-N-(2,4-difluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0255	N/E	N/E
345	(3-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)piridin-4-il)metanol	0,0076	0,0245	0,0104
346	8-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-N-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,1421	N/E	0,2605
347	N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,7914	N/E	0,7713
348	8-(2,4-dimetilpirimidin-5-il)-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0851	0,2088	0,0455
349	N-(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isopropoxi-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-5-amina	0,0229	0,2909	0,0312
350	5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)-6-metilnicotinonitrilo	0,0322	0,0454	0,0164

ES 2 798 424 T3

351	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-isopropil-2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0234	0,0229	0,0155
352	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(6-isopropil-4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0295	0,1056	0,032
353	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0258	0,1563	0,0393
354	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0261	0,0606	0,0214
355	8-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0158	0,0305	0,0117
356	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,019	0,1175	0,014
357	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0256	0,1437	0,0389
358	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0171	0,2857	0,0195
359	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0429	0,2745	0,0551
360	<i>N</i> -((3-metoxipiridin-4-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	4,0904	N/E	3,0448
361	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0151	0,0696	0,0211
362	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0398	0,0334	0,017
363	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,025	0,0554	0,0193

364	<i>N</i> -((6-metoxipiridin-2-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1195	N/E	0,0806
365	8-(1,2-dimetil-4 <i>H</i> -imidazol-1-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1975	N/E	0,2785
366	8-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0133	0,0455	0,0034
367	8-(3,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0235	0,1129	0,0291
368	3-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-6-metilpiridin-2-il)-1,1-dimetilurea	0,0117	0,0709	0,0065
369	2-(5-(5-((2-fluoro-6-metoxibencil)amino)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-8-il)-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo	0,0052	0,2046	0,0029
370	8-(1,4-dimetil-5 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0258	0,1075	0,02
371	<i>N</i> -((4-amino-2-metoxipiridin-3-il)metil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,1025	N/E	0,0927
372	<i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0211	0,1182	0,0338
373	<i>N</i> -(2,4-difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0487	0,4937	0,0641
374	8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)- <i>N</i> -((2-metoxipiridin-3-il)metil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-5-amina	0,0583	0,144	0,0467

En consecuencia, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben EED y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con EED y PRC2 que incluyen, sin carácter limitante, el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rhabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales incluidos el neuroblastoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cánceres de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rhabdomiosarcoma (RMS), sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial, osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

VI. COMPOSICIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se utilizan normalmente como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable). Un «portador (diluyente o excipiente) farmacéuticamente aceptable» se refiere a medios aceptados en general en la técnica del suministro de agentes con actividad biológica a animales, en particular, mamíferos, incluidos los disolventes reconocidos en general como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés), medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, agentes tamponantes (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio y similares), agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes y similares y combinaciones de estos, como sabrán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Allen, L.V., Jr. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22.^a edición, Pharmaceutical Press (2012). A efectos de esta invención, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un disolvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

Las formulaciones se pueden preparar utilizando disoluciones y procedimientos de mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacológica (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas farmacéuticas para proporcionar una dosificación del fármaco que se pueda controlar fácilmente y para dar al paciente un producto elegante y fácil de manipular. La pauta posológica para los compuestos de la presente invención, obviamente, variará dependiendo de factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Los compuestos de esta invención se pueden administrar como una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

En ciertos casos, puede resultar ventajoso administrar el compuesto de la presente invención combinado con al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional, tal como otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, agentes contra las náuseas (o antieméticos), analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de estos.

La expresión «terapia combinada» se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección, enfermedad o trastorno terapéutico que se describe en la presente invención. Tal administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una proporción fija de los principios activos. De manera alternativa, tal administración engloba la coadministración en envases múltiples o independientes (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada principio activo. El compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar mediante la misma ruta de administración o mediante diferentes rutas de administración. Los polvos y/o líquidos se pueden reconstituir o diluir hasta una dosis deseada antes de la administración. Además, tal administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial, ya sea aproximadamente a la vez o en momentos diferentes. En cada caso, la pauta de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica para tratar las afecciones o trastornos descritos en la presente.

Los agentes quimioterápicos generales considerados para su uso en terapias combinadas incluyen anastrozol (Arimidex[®]), bicalutamida (Casodex[®]), sulfato de bleomicina (Blenoxane[®]), busulfán (Myleran[®]), busulfán para inyección (Busulfex[®]), capecitabina (Xeloda[®]), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin[®]), carmustina (BiCNU[®]), clorambucilo (Leukeran[®]), cisplatino (Platinol[®]), cladribina (Leustatin[®]), ciclofosfamida (Cytosan[®] o Neosar[®]), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U[®]), citarabina en liposomas para inyección (DepoCyt[®]), dacarbazina (DTIC-Dome[®]), dactinomicina (Actinomycina D, Cosmegan), clorhidrato de daunorrubicina (Cerubidine[®]), citrato de daunorrubicina en liposomas para inyección (DaunoXome[®]), dexametasona, docetaxel (Taxotere[®]), clorhidrato de

doxorubicina (Adriamycin[®], Rubex[®]), etopósido (Vepesid[®]), fosfato de fludarabina (Fludara[®]), 5-fluorouracilo (Aducci[®], Efudex[®]), flutamida (Eulexin[®]), tezacitibina, Gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxiourea (Hydrea[®]), Idarrubicina (Idamycin[®]), ifosfamida (IFEX[®]), irinotecán (Camptosar[®]), L-asparaginasa (ELSPAR[®]), leucovorina de calcio, melfalán (Alkeran[®]), 6-mercaptapurina (Purinethol[®]), metotrexato (Folex[®]), mitoxantrona (Novantrone[®]), mylotarg, paclitaxel (Taxol[®]), nab-paclitaxel (Abraxane[®]), phoenix (Ytrio90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosán 20 con implante de carmustina (Gliadel[®]), citrato de tamoxifeno (Nolvadex[®]), tenipósido (Vumon[®]), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone[®]), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin[®]), vinblastina (Velban[®]), vincristina (Oncovin[®]) y vinorelbina (Navelbine[®]).

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

Inhibidores de la cinasas dependientes de ciclinas (CDK): (Chen, S. *et al.*, *Nat Cell Biol.*, 12(11):1108-14 (2010); Zeng, X. *et al.*, *Cell Cycle*, 10(4):579-83 (2011)) Aloisina A; Alvocidib (también conocido como flavopiridol o HMR-1275, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrito en la Patente de EE. UU. N.º 5 621 002); Crizotinib (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-Clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(2R,3S)-2-(hidroximetil)-1-metil-3-pirrolidinil]-4H-1-benzopiran-4-ona, clorhidrato (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-Metil-5-[[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-4-piridinil]oxi]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-2-amina (RAF265, CAS 927880-90-8); Indisulam (E7070); Roscovitina (CYC202); 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, clorhidrato (PD0332991); Dinaciclib (SCH727965); N-[5-[[[5-*tert*-Butiloxazol-2-il]metil]tio]tiazol-2-il]piperidino-4-carboxamida (BMS 387032, CAS 345627-80-7); Ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d]]2]benzazepin-2-il]amino]benzoico (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-Difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-indazol-5-il]-N-etil-4-metil-3-piridinometanamina (AG-024322, CAS 837364-57-5); N-(Piperidin-4-il)amida del ácido 4-(2,6-diclorobenzoilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-Metil-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-pirimidinamina (AZD5438, CAS 602306-29-6); Palbociclib (PD-0332991); y (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-ciclopropilsulfonimidol]fenil]amino]-5-(trifluorometil)-4-pirimidinil]oxi]-2-butanol (BAY 10000394).

Inhibidores de cinasas que son puntos de control (CHK): (Wu, Z. *et al.*, *Cell Death Differ.*, 18(11):1771-9 (2011)) 7-Hidroxiestaurosporina (UCN-01); 6-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(3R)-3-piperidinilpirazolol[1,5-a]pirimidin-7-amina (SCH900776, CAS 891494-63-6); N-[(S)-Piperidin-3-il]amida del ácido 5-(3-fluorofenil)-3-ureidotiofeno-2-carboxílico (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[[[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]amino]-3-(1H-bencimidazol-2-il)-6-cloroquinolin-2(1H)-ona (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-Aminodactinomicina (7-AAD), Isogranulatimida, desbromohimenialdisina; N-[5-Bromo-4-metil-2-[(2S)-2-morfolinilmetoxi]fenil]-N'-(5-metil-2-pirazinil)urea (LY2603618, CAS 911222-45-2); sulforafano (CAS 4478-93-7, 4-Metilsulfonilbutilisotiocianato); 9,10,11,12-Tetrahidro-9,12-epoxi-1H-diindolol[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-f][1,6]benzodiazocino-1,3(2H)-diona (SB-218078, CAS 135897-06-2); y TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLRSPAMPENL), y CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrrrr); y (αR)-α-amino-N-[5,6-dihidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1H-pirrolol[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclohexanoacetamida (PF-0477736).

Inhibidores de la proteína cinasa B (PKB) o AKT: (Rojanasakul, Y., *Cell Cycle*, 12(2):202-3 (2013); Chen B. *et al.*, *Cell Cycle*, 12(1):112-21 (2013)) 8-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-9-fenil-1,2,4-triazolol[3,4-f][1,6]nafiridin-3(2H)-ona (MK-2206, CAS 1032349-93-1); Perifosina (KRX0401); 4-Dodecil-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (PHT-427, CAS 1191951-57-1); 4-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(3S)-3-piperidinilmetoxi]-1H-imidazol[4,5-c]piridin-4-il]-2-metil-3-butin-2-ol (GSK690693, CAS 937174-76-0); 8-(1-Hidroxi-etil)-2-metoxi-3-[[4-metoxifenil]metoxi]-6H-dibenzo[b,d]piran-6-ona (palomid 529, P529, o SG-00529); Tricirbina (6-Amino-4-metil-8-(β-D-ribofuranosil)-4H,8H-pirrolol[4,3,2-de]pirimido[4,5-c]piridazina); (αS)-α-[[[5-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3-piridinil]oxi]metil]bencenoetanamina (A674563, CAS 552325-73-2); 4-[[4-Clorofenil]metil]-1-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina (CCT128930, CAS 885499-61-6); 4-(4-Clorofenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperidina (AT7867, CAS 857531-00-1); y Archexin (RX-0201, CAS 663232-27-7).

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

Inhibidores de la fosfoinositido-3-cinasa (PI3K): (Gonzalez, M. *et al.*, *Cancer Res.*, 71(6): 2360-2370 (2011)) 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolino (también conocido como GDC 0941 y descrito en las Publicaciones PCT Publication N.º WO 09/036082 y WO 09/055730); 2-Metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazol[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la Publicación PCT N.º WO 06/122806); 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina (también conocida como BKM120 o NVP-BKM120, y descrita en la Publicación PCT N.º WO2007/084786); Tozasertib (VX680 o MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-Piridinil)-6-quinolinil]metileno]-2,4-tiazolidinediona (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(Acetiloxi)-1-[[di-(2-propenilamino)metileno]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-octahidro-11-hidroxi-4-(metoximetil)-4a,6a-dimetilciclopenta[5,6]nafto[1,2-c]piran-2,7,10(1H)-triona (PX866, CAS 502632-66-8); 8-Fenil-2-(morfolin-4-il)cromen-4-ona (LY294002, CAS 154447-36-6); 2-Amino-8-etil-4-metil-6-(1H-pirazol-5-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (SAR 245409 o XL 765); 1,3-Dihidro-8-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-1-[4-(1-piperazinil)-3-(trifluorometil)fenil]-2H-imidazol[4,5-c]quinolin-2-ona, (2Z)-2-butenedioato (1:1) (BGT 226); 5-Fluoro-3-fenil-2-[(1S)-1-(9H-

purin-6-ilamino)etil]-4(3H)-quinazolinona (CAL101); 2-Amino-N-[3-[N-[3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]sulfamoyl]fenil]-2-metilpropanamida (SAR 245408 o XL147); y 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)piridin-4-il]tiazol-2-il)amida del ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico) (BYL719).

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

15 *Inhibidores de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MEK):* (Chang, C. J. *et al.*, *Cancer Cell*, 19(1):86-100 (2011)) XL-518 (también conocido como GDC-0973, N.º Cas 1029872-29-4, se puede adquirir de ACC Corp.); Selumetinib (5-[[4-bromo-2-clorofenil]amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxamida, también conocida como AZD6244 o ARRY 142886, descrito en la Publicación PCT N.º WO2003077914); Benimetinib (ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (2-hidroxietoxi)amida, también conocida como MEK162, CAS 1073666-70-2, descrita en la Publicación PCT N.º WO2003077914); 2-[[2-Cloro-4-yodofenil]amino]-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluoro-benzamida (también conocida como CI-1040 o PD184352 y descrita en la Publicación PCT N.º WO2000035436); N-[(2R)-2,3-Dihidroxiopropoxil]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzamida (también conocida como PD0325901 y descrita en la Publicación PCT N.º WO2002006213); 2,3-Bis[amino[[2-aminofenil]tio]metileno]butanodinitrilo (también conocido como U0126 y descrito en la Patente de EE. UU. N.º 2 779 780); N-[3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-metoxifenil]-1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropanosulfonamida (también conocida como RDEA119 o BAY869766 y descrita en la Publicación PCT N.º WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(Etilamino)-8,9,16-trihidroxi-3,4-dimetil-3,4,9, 19-tetrahidro-1H-2-benzoxaciclotetradecino-1,7(8H)-diona] (también conocida como E6201 y descrita en la Publicación PCT N.º WO2003076424); 2'-Amino-3'-metoxiflavona (también conocida como PD98059 que se puede adquirir de Biaffin GmbH & Co., KG, Alemania); Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-Dihidroxiopropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidino-4,7(3H,8H)diona (TAK-733, CAS 1035555-63-5); Pimasertib (AS-703026, CAS 1204531-26-9); Trametinib sulfóxido de dimetilo (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridino-3-carboxamida (AZD 8330); y 3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxietoxi)-5-[(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-il)metil]benzamida (CH 4987655 o Ro 4987655).

35 *Inhibidores de la aromatasas:* (Pathiraja, T. *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, 6(229):229 ra41 (2014)) Exemestano (Aromasin®); Letrozol (Femara y Anastrozol (Arimidex®).

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

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

45 *Inhibidores de la desacetilada de histonas (HDAC):* (Yamaguchi, J. *et al.*, *Cancer Sci.*, 101(2):355-62 (2010)) Voninostat (Zolinza®); Romidepsina (Istodax®); Treicostatina A (TSA); Oxamflatina; Vorinostat (Zolinza®, Suberoilanolida del ácido hidroxámico); Piroxamida (siberoil-3-aminopiridinoamida del ácido hidroxámico); Trapoxina A (RF-1023A); Trapoxina B (RF-10238); Ciclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranoctanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-L-prolilo] (Cyl-1); Ciclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranoctanoil-O-metil-D-tirosil-L-isoleucil-(2S)-2-piperidinocarbonilo] (Cyl-2); [L-Alanil-D-alanil-(2S)-η-oxo-L-α-aminooxiranoctanoil-D-prolilo] cíclico (toxina-HC); Ciclo[(αS,2S)-α-amino-η-oxo-2-oxiranoctanoil-D-fenilalanil-L-leucil-(2S)-2-piperidinocarbonilo] (WF-3161); Clamidocina ((S)-(2-Metillalanil-L-fenilalanil-D-prolil-η-oxo-L-α-aminooxiranoctanoilo) cíclico; Apicidina (Ciclo(8-oxo-L-2-aminodecanoil-1-metoxi-L-triptofil-L-isoleucil-D-2-piperidinocarbonilo); Romidepsina (Istodax®, FR-901228); 4-Fenilbutirato; Espirucostatina A; Milproina (Ácido valproico); Entinostat (MS-275, N-(2-Aminofenil)-4-[N-(piridino-3-ilmetoxicarbonil)aminometil]benzamida); y Depudecina (4,5:8,9-Dianhidro-1,2,6,7,11-pentadesoxi- D-threo-D-ido-undeca-1,6-dienitol).

60 *Antibióticos antitumorales:* (Bai, J. *et al.*, *Cell Prolif.*, 47(3):211-8 (2014)) Doxorubicina (Adriamycin® y Rubex®); Bleomicina (lenoxane®); Daunorrubicina (clorhidrato de dauorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, Cerubidine®); daunorrubicina liposomal (citrato de daunorrubicina en liposomas, DaunoXome®); mitoxantrona (DHAD, Novantrone®); epirubicina (Ellence™); idarrubicina (Idamycin®, Idamycin PFS®); mitomicina C (Mutamycin®); geldanamicina; herbimicina; ravidomicina; y desacetilravidomicina.

Agentes desmetilantes: (Musch, T. *et al.*, *PLoS One*, (5):e10726 (2010))

65

5-Azacitidina (Vidaza®); y decitabina (Dacogen®).

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

5 Algunos pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/u otro(s) agente(s) anticanceroso(s) durante o después de la administración; por lo tanto, a menudo se administran agentes antialérgicos para minimizar el riesgo de una reacción alérgica. Los agentes antialérgicos incluyen corticosteroides (Knutson, S., *et al.*, *PLoS One*, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), tales como dexametasona (por ejemplo, Decadron®), beclometasona (por ejemplo, Beclovent®), hidrocortisona (también conocida como cortisona, succinato de hidrocortisona sódica, fosfato de hidrocortisona sódica, que se comercializa con los nombres comerciales Ala-Cort®, fosfato de hidrocortisona, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® y Lanacort®), prednisolona (que se comercializa con los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, PEDIAPRED® y Prelone®), prednisona (que se comercializa con las denominaciones comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metilprednisolona (también conocida como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, que se comercializa con las denominaciones comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®); antihistamínicos, tales como difenhidramina (por ejemplo, Benadryl®), hidroxizina, y ciproheptadina; y broncodilatadores, tales como los agonistas del receptor beta-adrenérgico, albuterol (por ejemplo, Proventil®), y terbutalina (Brethine®).

20 Los inmunomoduladores de particular interés para combinaciones con los compuestos de la presente invención incluyen uno o más de: un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula que es un punto de control inmunitario (por ejemplo, uno o más inhibidores de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4) o cualquier combinación de estos.

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

30 En ciertas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de una molécula que es un punto de control inmunitario. En una realización, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. En una realización, el inhibidor de una molécula que es un punto de control inmunitario inhibe PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4, o cualquier combinación de estos. El término «inhibición» o «inhibidor» incluye una reducción en un cierto parámetro, por ejemplo, una actividad, de una molécula concreta, por ejemplo, un inhibidor de un punto de control inmunitario. Por ejemplo, la inhibición de una actividad, por ejemplo, una actividad de PD-1 o PD-L1, de al menos un 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o más está incluida en este término. Por lo tanto, no es necesario que la inhibición sea de un 100%.

40 Algunos pacientes pueden experimentar náuseas durante y después de la administración del compuesto de la presente invención y/u otro(s) agente(s) anticanceroso(s); por lo tanto, se utilizan antieméticos para prevenir las náuseas (estómago superior) y vómitos. Los antieméticos adecuados incluyen aprepitant (Emend®), ondansetrón (Zofran®), granisetron HCl (Kytrel®), lorazepam (Ativan®), dexametasona (Decadron®), proclorperazina (Compazine®), casopitant (Rezonic® y Zunrisa®), y combinaciones de estos.

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

50 En un intento de proteger las células normales de la toxicidad del tratamiento y de limitar la toxicidad a los órganos, se pueden utilizar como una terapia complementaria agentes citoprotectores (tales como neuroprotectores, antioxidantes, cardioprotectores, neutralizadores de la extravasación de antraciclina, nutrientes y similares). Los agentes citoprotectores adecuados incluyen amifostina (Ethyl®), glutamina, dimesna (Tavocept®), mesna (Mesnex®), dexrazoxano (Zinecard® o Totect®), xaliprodeno (Xapрила®), y leucovorina (también conocida como laucovorina cálcica, factor citrovorum y ácido fólico).

60 La estructura de los compuestos activos identificados con números de código, denominaciones comerciales o genéricas se puede consultar en la edición actual del compendio estándar «The Merck Index» o en bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o una sal farmacéuticamente

aceptable de este junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes anticancerosos.

5 En una realización, la presente invención proporciona métodos para tratar a sujetos humanos o animales que padecen una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer. La presente invención proporciona métodos para tratar a un sujeto humano o animal que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o un sal farmacéuticamente aceptable de este, ya sea solo o combinado con otros agentes anticancerosos.

10 En particular, las composiciones se formularán juntas como un agente terapéutico combinado o se administrarán por separado.

15 En la terapia combinada para el tratamiento de una neoplasia maligna, el compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) anticanceroso(s) se pueden administrar de manera simultánea, a la vez o de manera secuencial sin límites de tiempo específicos, donde una administración de este tipo proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del sujeto.

20 En una realización preferida, el compuesto de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) anticanceroso(s) se administran generalmente de manera secuencial en cualquier orden por infusión o vía oral. La pauta posológica puede variar dependiendo del estadio de la enfermedad, forma física del paciente, perfiles de seguridad de los fármacos individuales y tolerancia de los fármacos individuales, así como también otros criterios muy conocidos por el médico especialista y médico(s) general(es) que administran la combinación. El compuesto de la presente invención y otro(s) agente(s) anticanceroso(s) se pueden administrar con una separación entre ellos de minutos, horas, días o incluso semanas dependiendo del ciclo particular que se está utilizando para el tratamiento. Además, el ciclo podría incluir la administración de un fármaco más a menudo que el otro durante el ciclo de tratamiento y con dosis diferentes por administración del fármaco.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la presente invención y un miembro de la combinación tal como se divulgan en la presente. Los kits representativos incluyen (a) un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (b) al menos un miembro de la combinación, por ejemplo, tal como se ha indicado anteriormente, conforme a lo cual un kit de este tipo puede comprender un prospecto u otra ficha técnica que incluye directrices para la administración.

35 Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar para conseguir una mejora en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación especialmente. Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en particular como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran poca sensibilidad a la radioterapia.

40 En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la presente invención y un miembro de la combinación tal como se divulgan en la presente. Los kits representativos incluyen (a) un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (b) al menos un miembro de la combinación, por ejemplo, tal como se ha indicado anteriormente, conforme a lo cual un kit de este tipo puede comprender un prospecto u otra ficha técnica que incluye directrices para la administración.

45 En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los mismos facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

55 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos de referencia o patrones, por ejemplo, como un control o patrón de calidad, en pruebas o ensayos en los que participan EED y/o PRC2. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que implica actividad mieloperoxidasa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría utilizar como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto garantizaría al experimentador que el ensayo se está llevando a cabo de manera adecuada y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de prueba fuera un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían utilizar para estudiar su eficacia. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en ensayos diagnósticos en los que participan EED y/o PRC2.

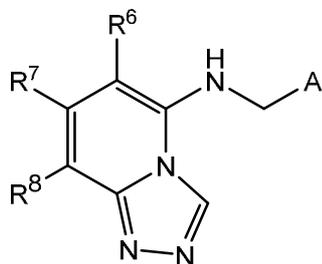
65 La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación se puede empaquetar de diversas maneras dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Por lo general, un artículo para la distribución incluye un recipiente en el

5 que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los recipientes adecuados y estos incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje antimanipulaciones para evitar un acceso indiscreto al contenido del recipiente. Además, el recipiente tiene depositado en él una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

REIVINDICACIONES

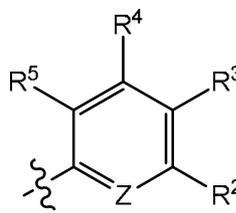
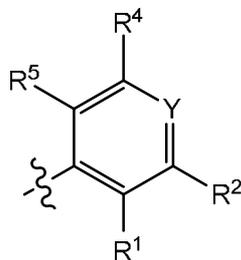
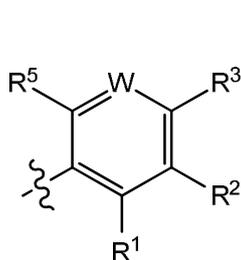
1. Un compuesto de Fórmula (IA):

5



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:



10 A es , o ;

W es independientemente N o CR⁴;

Y es independientemente N o CR³;

15

Z es independientemente N o CR¹;

R¹ es independientemente H, halógeno o NH₂;

20

R² es independientemente H, OCH₃ o halógeno;

R³ es independientemente H o halógeno;

R⁴ es independientemente H, halógeno, CH₃ u OCH₃;

25

R⁵ es independientemente H, halógeno, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂ u OCF₃;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre: H y halógeno;

30

R⁸ se selecciona independientemente entre: halógeno, fenilo, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-4 R^{8A};

35

cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R^{8C}, -OR^{8C}, -C(=O)R^{8D}, NR^{8E}R^{8F}, -C(alquilo C₁-C₄)=N(alcoxi C₁-C₄), -C(=O)NR^{8E}R^{8F}, -NHC(=O)R^{8D},

-NHC(=O)NR^{8E}R^{8F}, -S(=O)R^{8D}, -S(=O)₂R^{8D}, -S(=O)₂NR^{8E}R^{8F}, -NHS(=O)₂R^{8D},

40

-NR^{8E}(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)) y -CR^{8C}R^{8E}R^{8G};

R^{8B} se selecciona independientemente entre: CN, OH, NR^eR^f, alcoxi C₁-C₄, -C(=O)NR^eR^f,

-NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -N(→O)(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con 0-2 R^c;

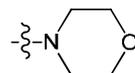
5 cada R^{8C} se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a, O y S(O)_p; donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;

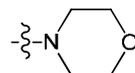
cada R^{8D} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₄ y R^{8C};

10 R^{8E} y R^{8G}, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H y alquilo (C₁-C₄);

15 cada R^{8F} se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^d;

20 cada R^a se selecciona independientemente entre: H, →O, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, bencilo, y un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁹, O y S(O)_p;



R^b se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄ y  ;

25 cada R^c se selecciona independientemente entre: =O, halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R^d se selecciona independientemente entre: OH y NR^{eR^f};

30 R^e y R^f, en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: H y alquilo (C₁-C₄);

35 R⁹ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄, -C(=O)(alquilo C₁-C₄) y -CO₂(alquilo C₁-C₄);

cada p se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2; y

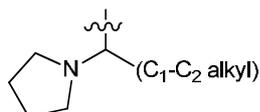
40 m se selecciona independientemente entre 0 y 1.

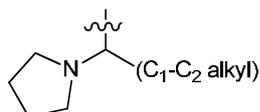
2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

45 cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, R^{8C}, -C(=O)R^{8D}, NR^{8E}R^{8F},

-C(=O)NR^{8E}R^{8F}, -NHC(=O)R^{8D}, -NHC(=O)NR^{8E}R^{8F}, -S(=O)R^{8D}, -S(=O)₂R^{8D},

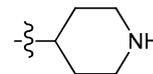
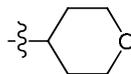
-S(=O)₂NHR^{8F}, -NHS(=O)₂R^{8D}, -NR^{8E}(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)), -O-cicloalquilo C₃-C₆, y



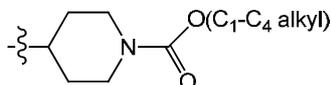
50  ; y

cada R^a se selecciona independientemente entre: H, →O, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-

C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₃-C₆, bencilo,



y



5

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde:

10

R¹ es independientemente H, F o Cl;

R² es independientemente H, OCH₃ o F;

15

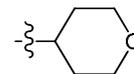
R³ es independientemente H o F;

R⁴ es independientemente H, F, CH₃ u OCH₃;

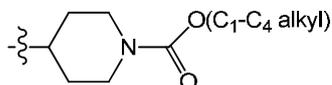
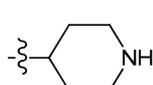
R⁵ es independientemente H, F, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂ o OCF₃;

20

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre: H y F; y



R^a se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b, cicloalquilo C₃-C₆,



y

25

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde:

30

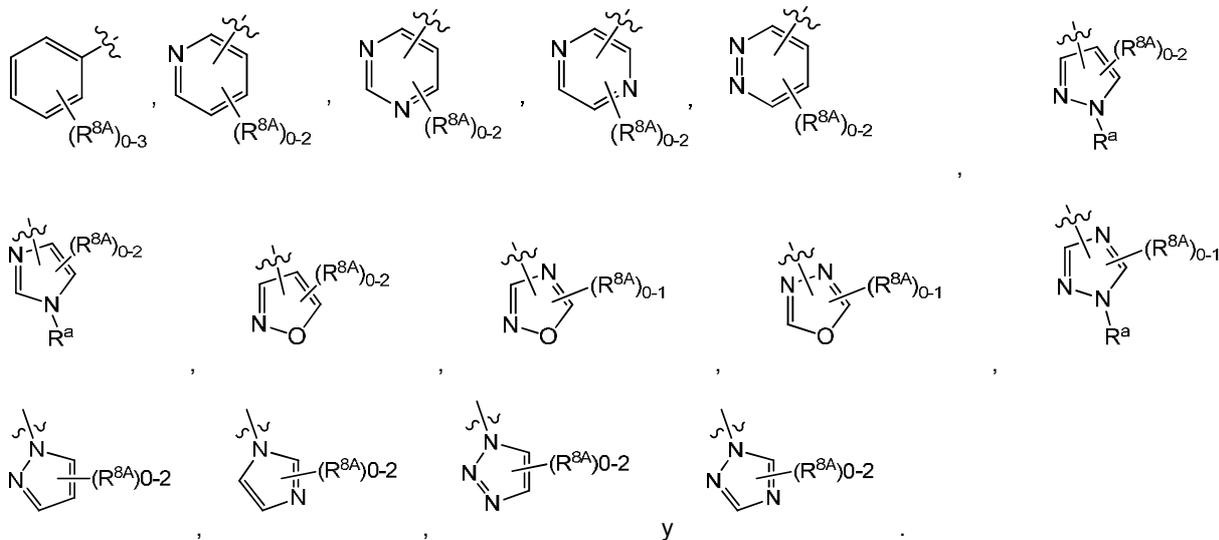
R⁶ y R⁷ son H;

R⁸ se selecciona independientemente entre: fenilo, y un heteroarilo de 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a; donde dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-3 R^{8A}.

35

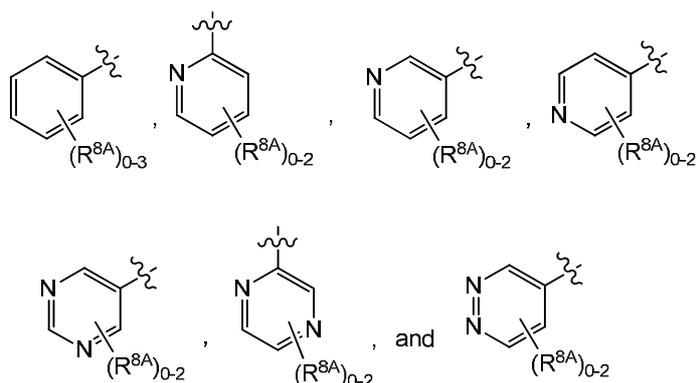
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

R⁸ se selecciona independientemente entre:



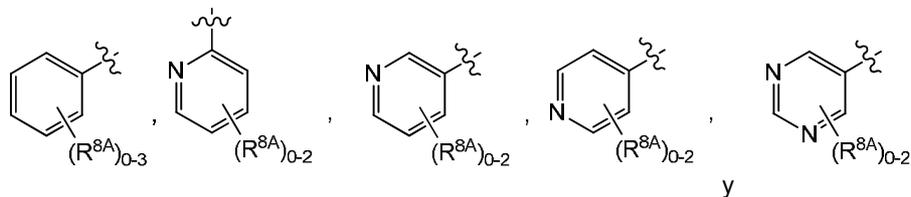
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde:

R⁸ se selecciona independientemente entre:

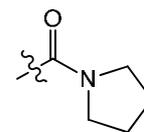


7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde:

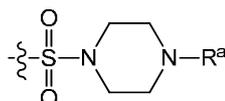
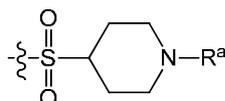
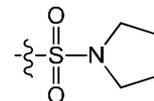
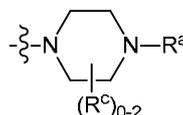
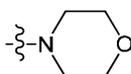
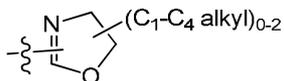
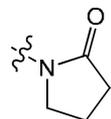
15 R⁸ se selecciona independientemente entre:



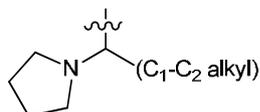
cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH), -



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



y



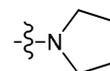
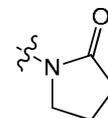
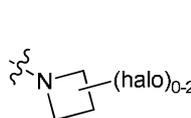
5

;

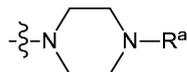
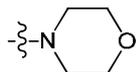
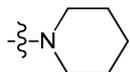
R^{8B} se selecciona independientemente entre: CN, OH, alcoxi C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂,

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

10



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



y

;

R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄; y

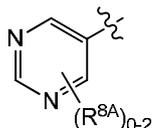
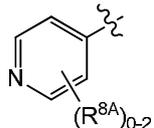
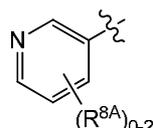
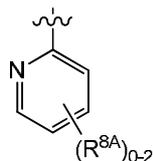
15

R^c es independientemente alquilo C₁-C₄.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:

20

R⁸ se selecciona independientemente entre:

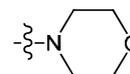
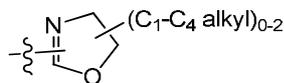
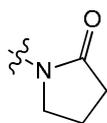


y

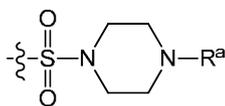
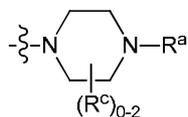
;

25

cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, OH, -(O)_m-(alquilo C₁-C₆ sustituido con 0-1 R^{8B}), haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄),



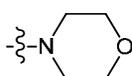
-N(alquilo C₁-C₄)(S(=O)₂(alquilo C₁-C₄)),



y

;

5 R^{BB} se selecciona independientemente entre: CN, OH, alcoxi C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄),



-S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), y

;

10 R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄; y

R^c es independientemente alquilo C₁-C₄.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde:

15 W es independientemente N o CR⁴;

R¹ es independientemente H o F;

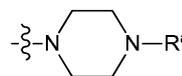
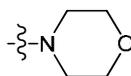
20 R² es independientemente H o F;

R³ es independientemente H o F;

25 R⁴ es independientemente H o F;

R⁵ es independientemente H o OCH₃;

R^{BA} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄,



30 -N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₆,

y

;

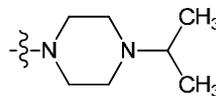
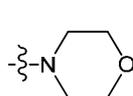
R^a se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁-C₄.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde:

35 W es independientemente CR⁴;

40 R⁴ es independientemente H o F;

R^{BA} se selecciona independientemente entre: CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), OCH₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂,



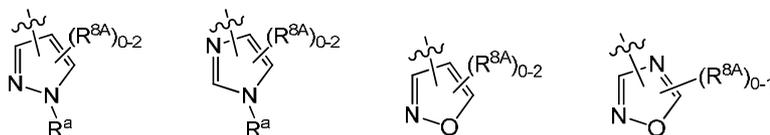
N(CH₃)₂, ciclopropilo, -O-ciclopropilo,

y

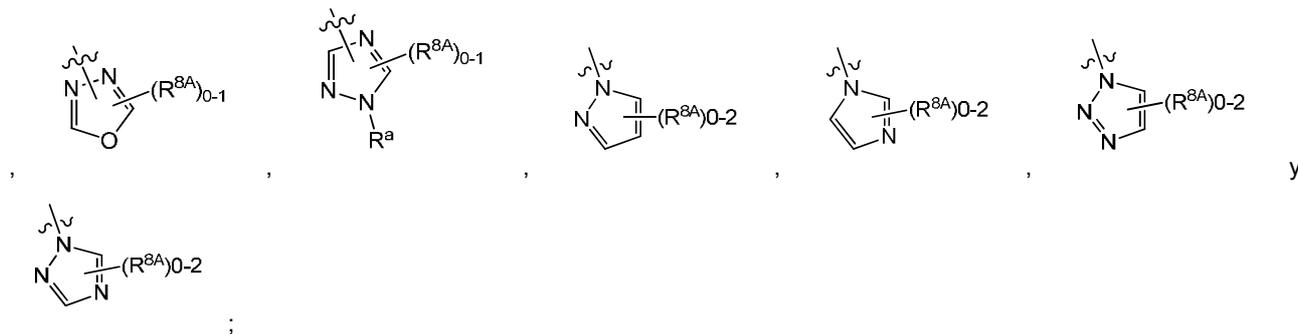
11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, donde:

5

R⁶ y R⁷ son H;



R⁸ se selecciona independientemente entre:

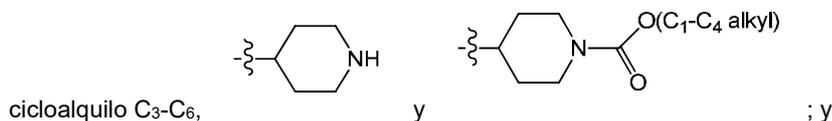


cada R^{8A} se selecciona independientemente entre: alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 OH, y

haloalquilo C₁-C₄;

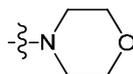
15

R^a se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^b;



20

R^b se selecciona independientemente entre: OH y



12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde:

25

R¹ es F.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:

30

N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

35

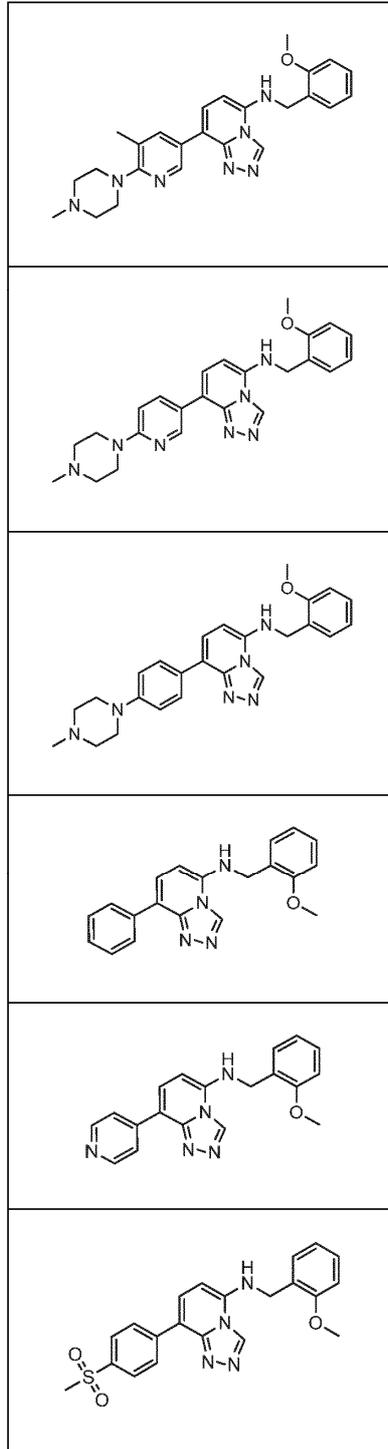
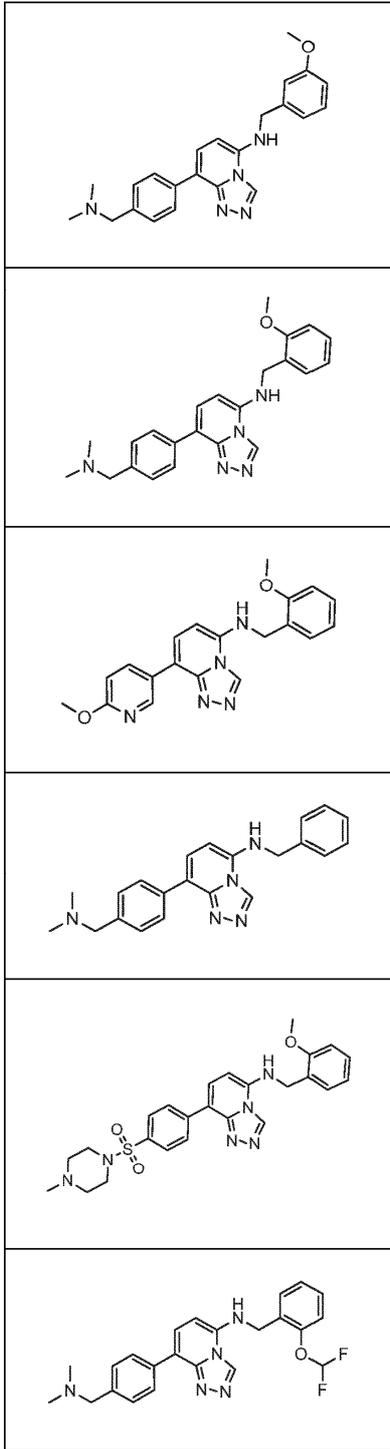
8-(2,4-Dimetilpirimidin-5-il)-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

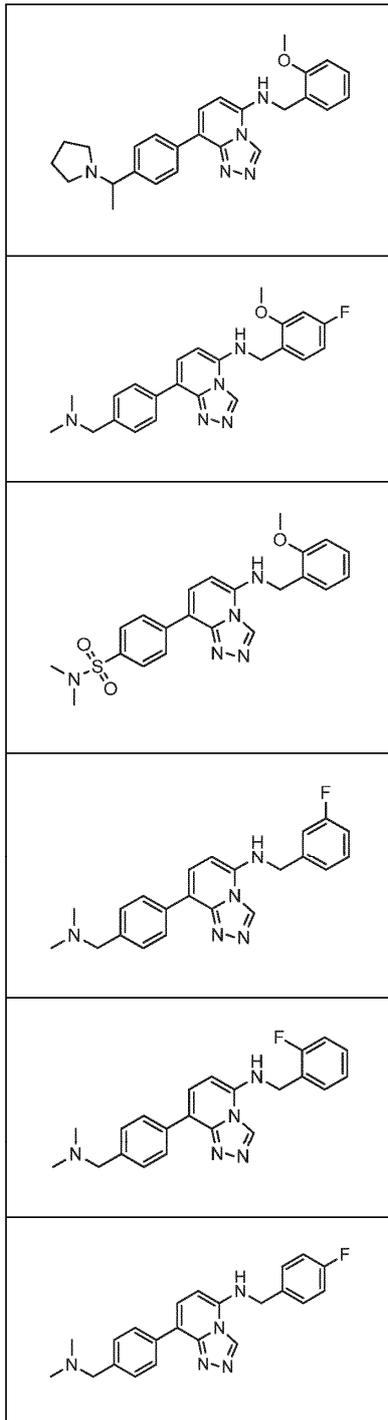
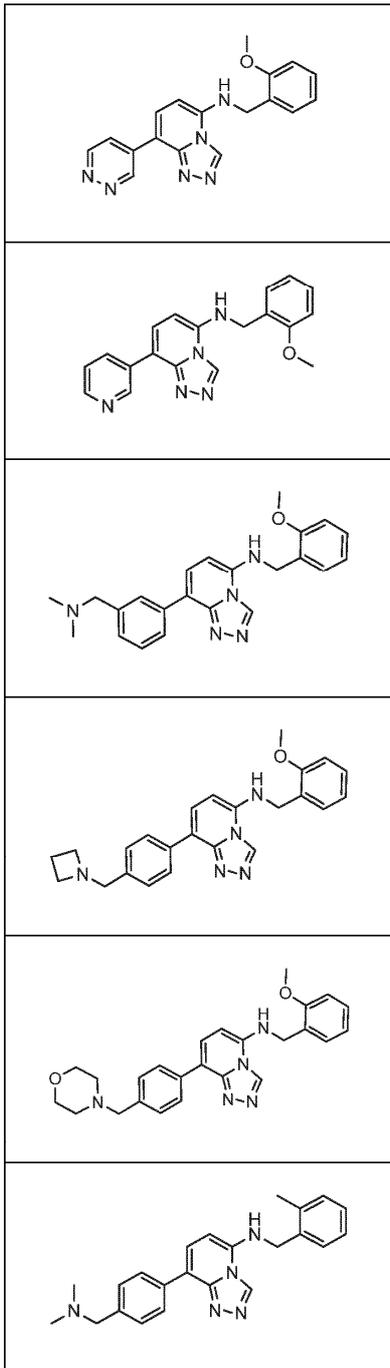
N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(2-isobutil-4-metilpirimidin-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

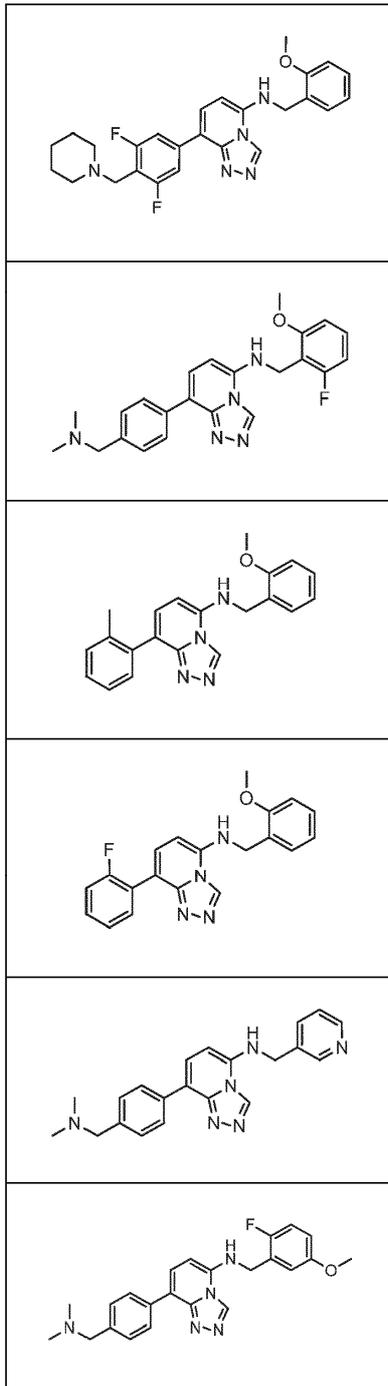
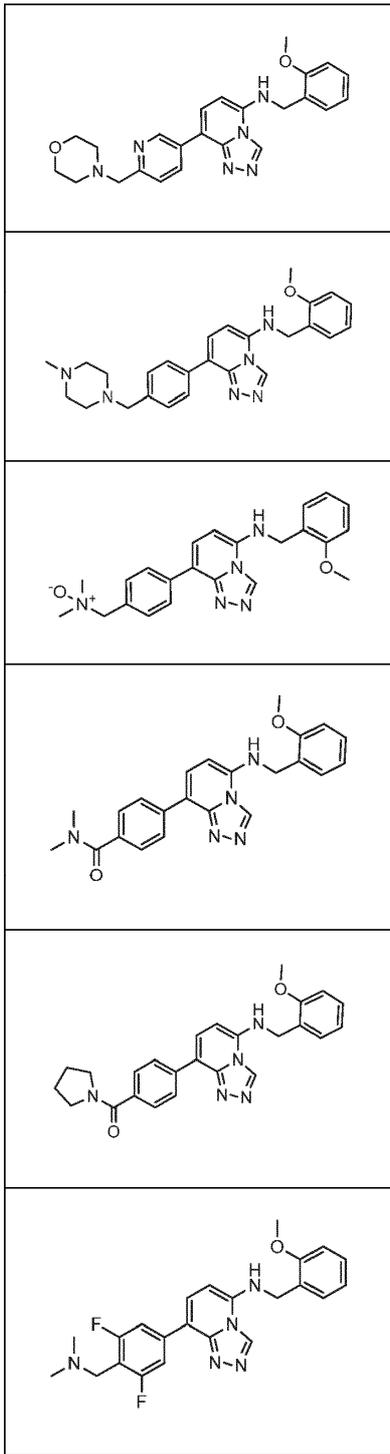
40

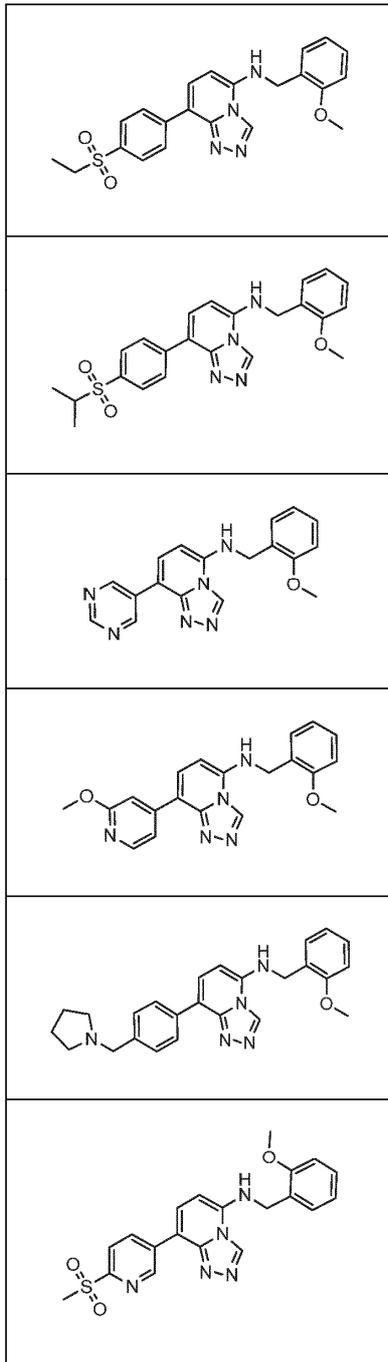
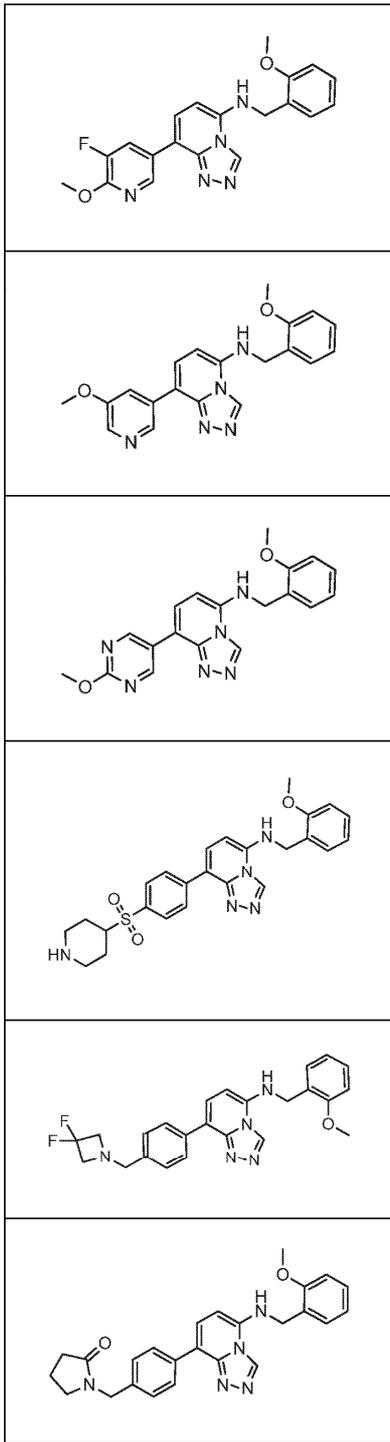
N-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina

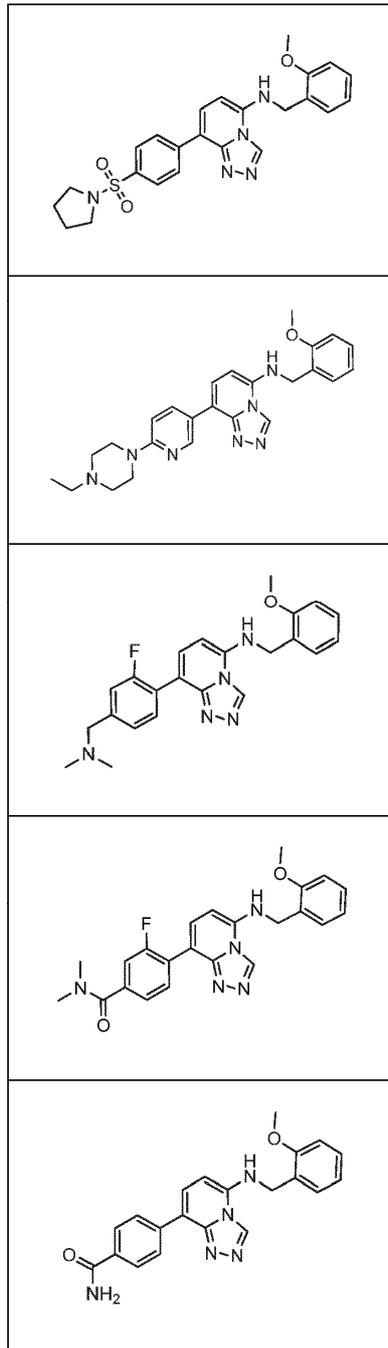
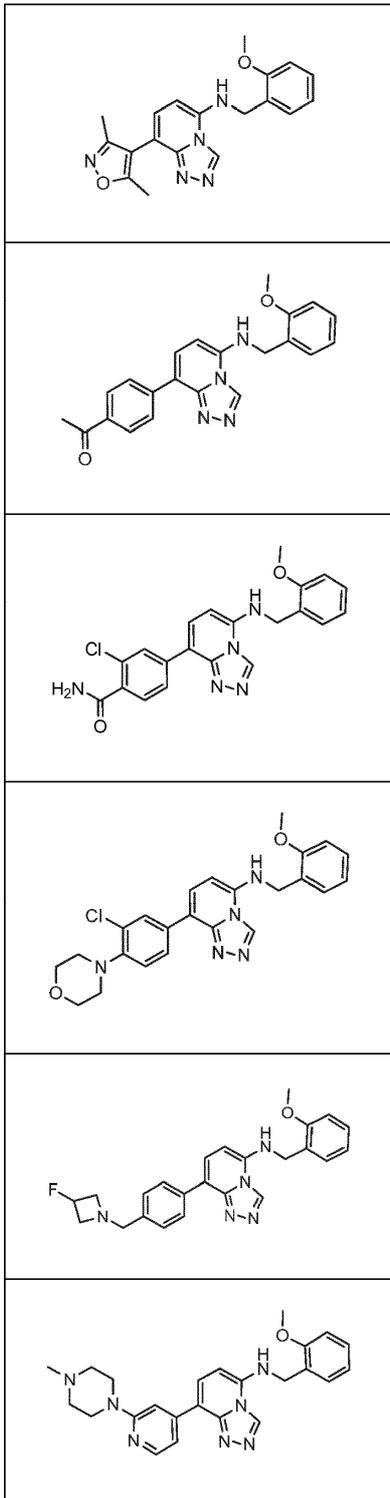
- N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metilpiridin-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 8-(2,4-Dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 5 *N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 8-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 10 *N*-(2-Fluoro-6-metoxibencil)-8-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 8-Bromo-6-fluoro-*N*-(2-fluoro-6-metoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina
- 15 *N*-(2,3-Difluoro-6-metoxibencil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-5-amina.

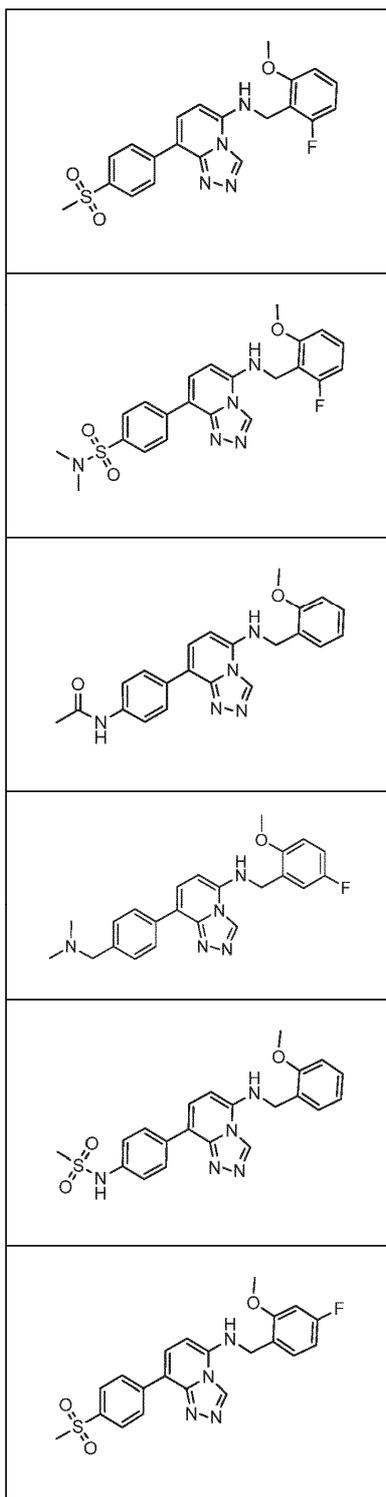
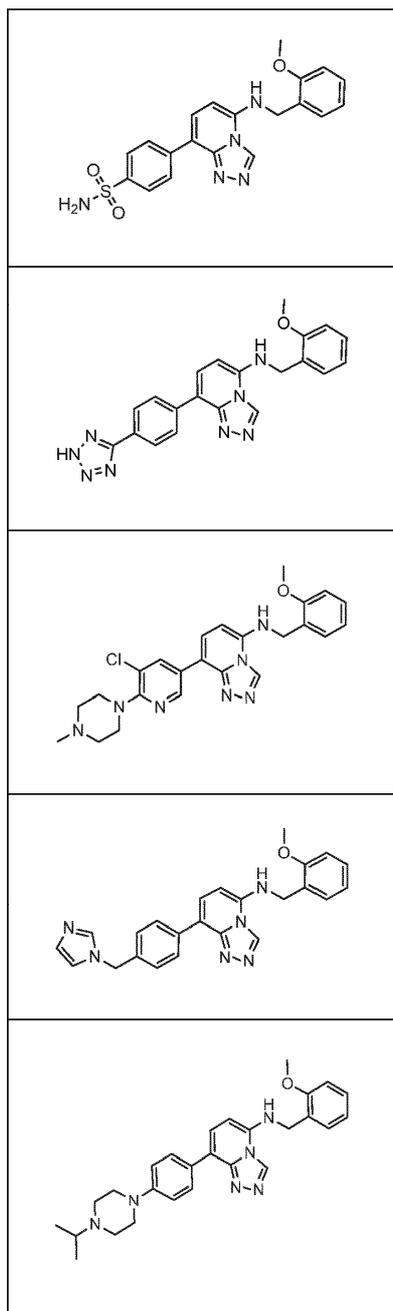


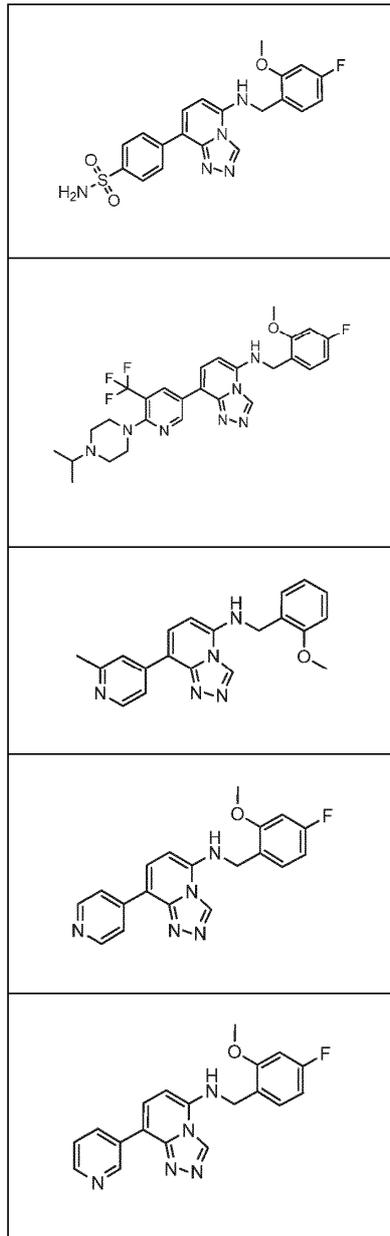
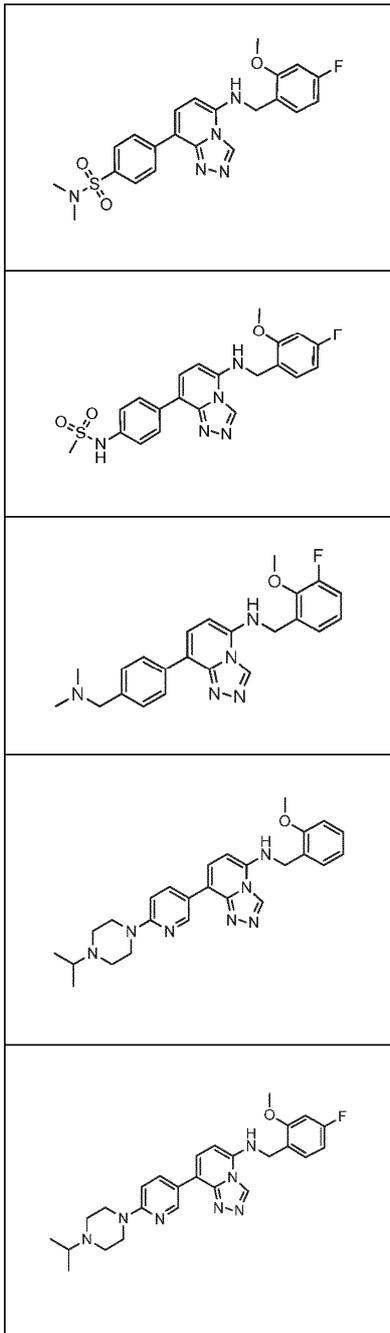


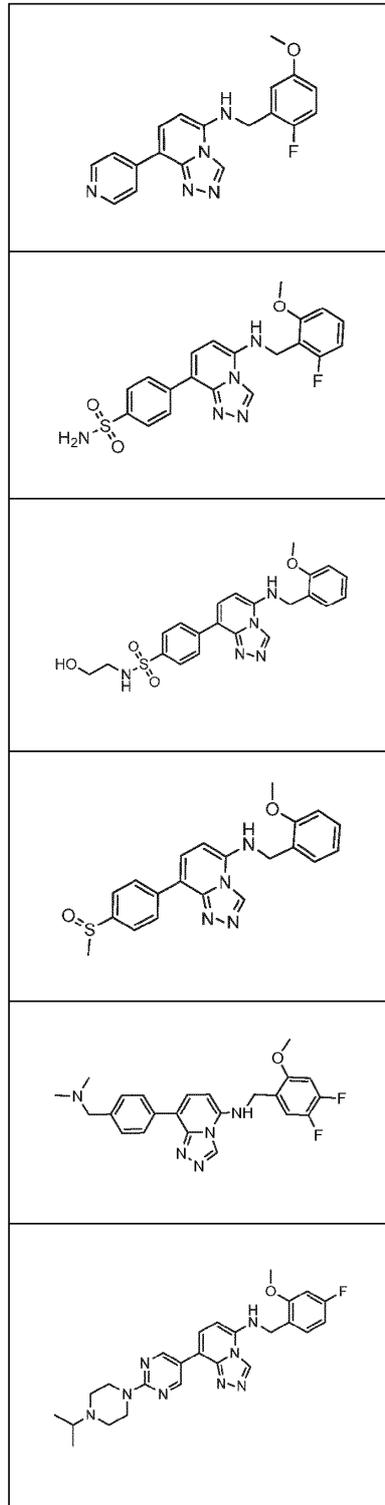
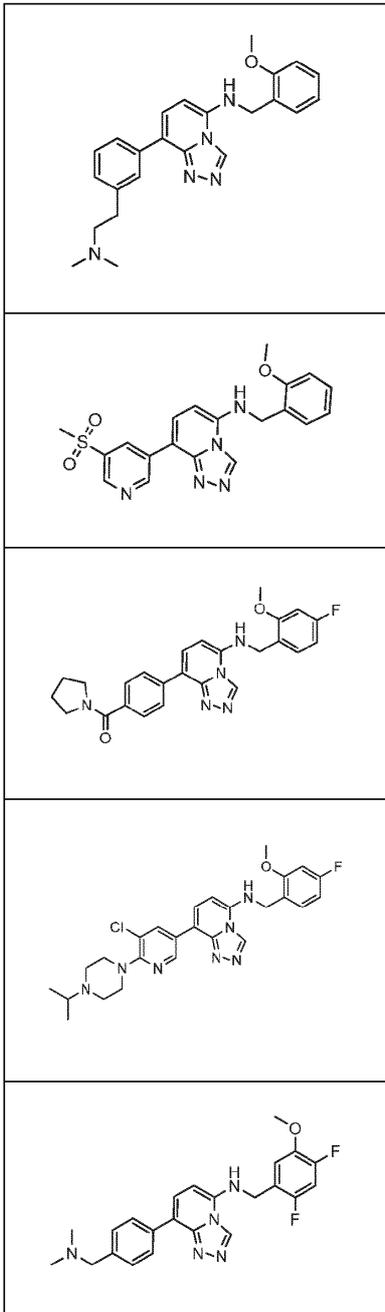


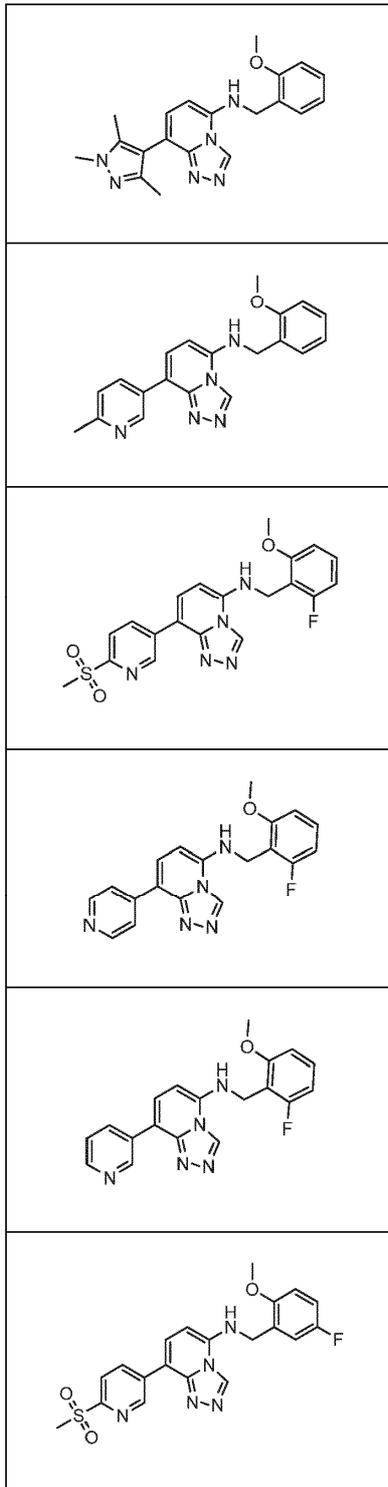
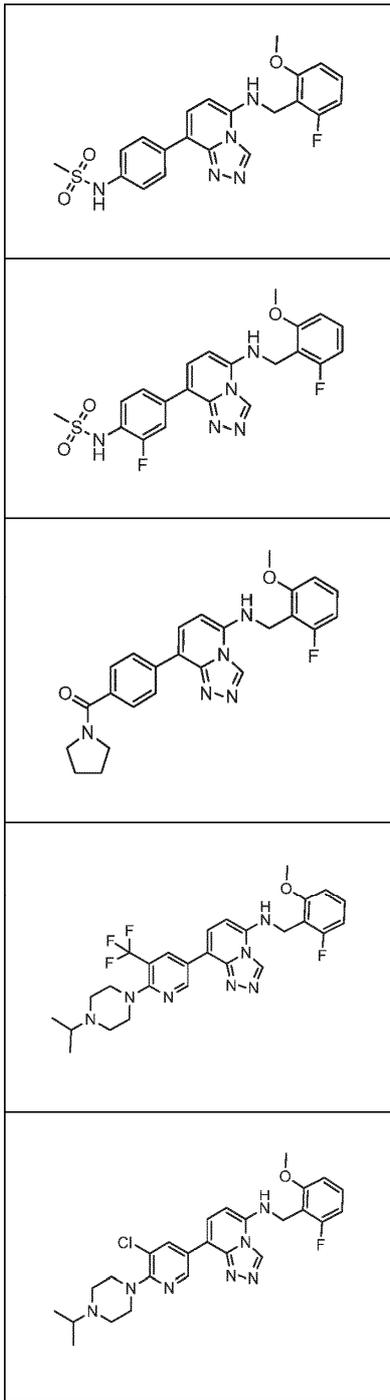


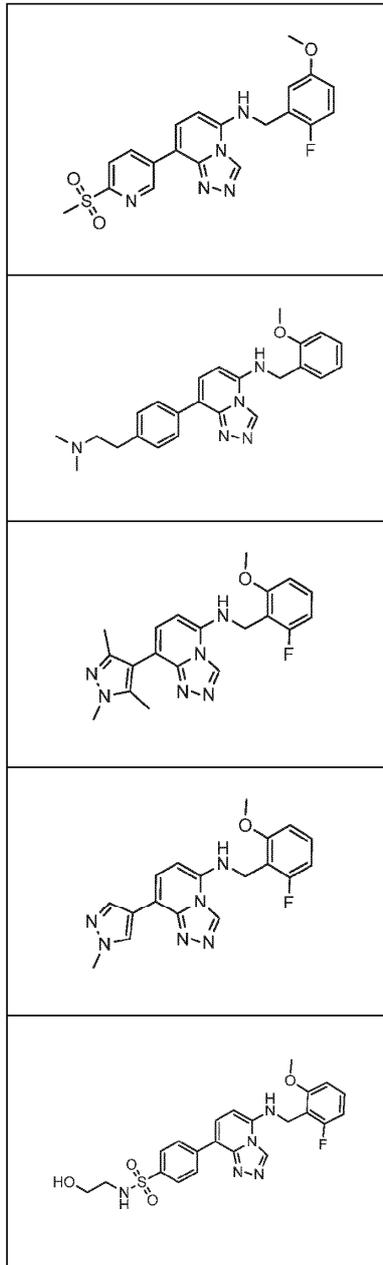
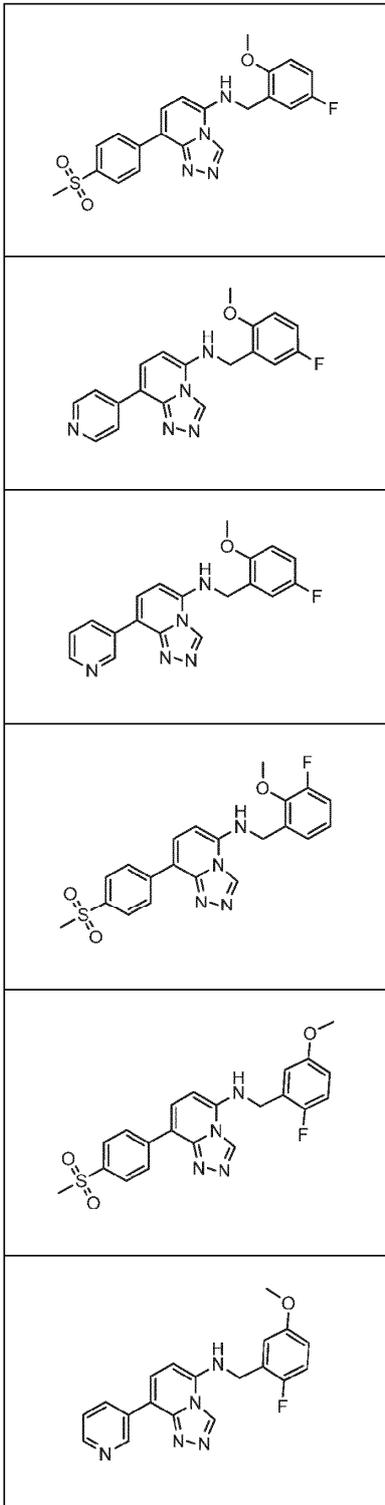


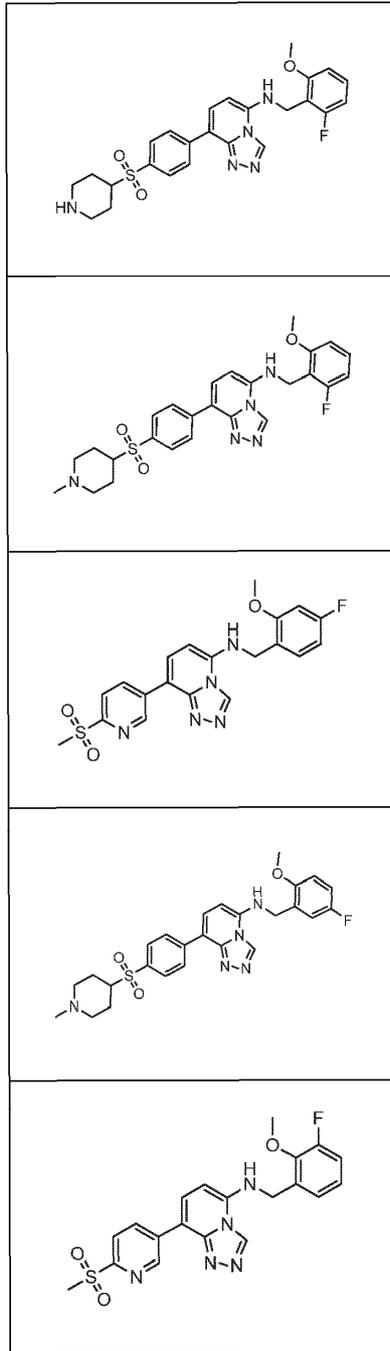
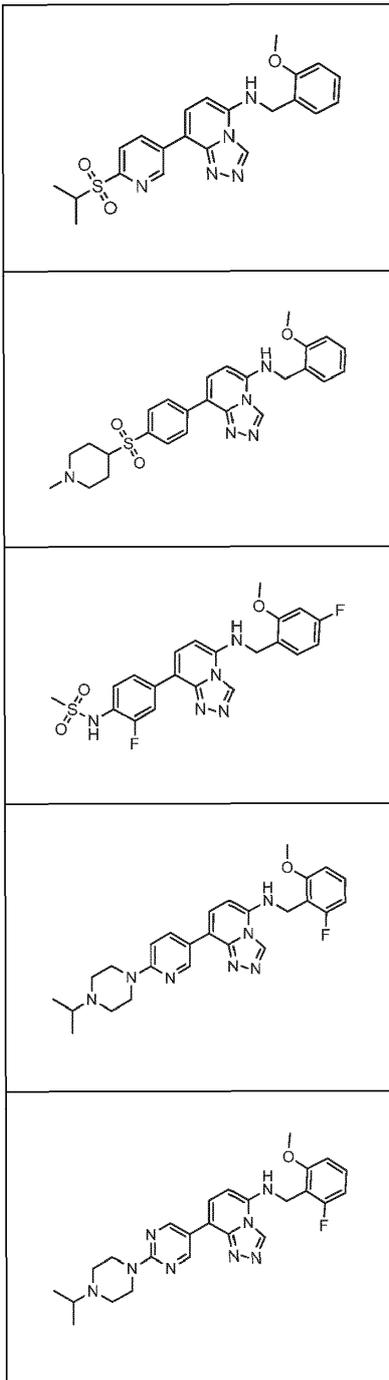


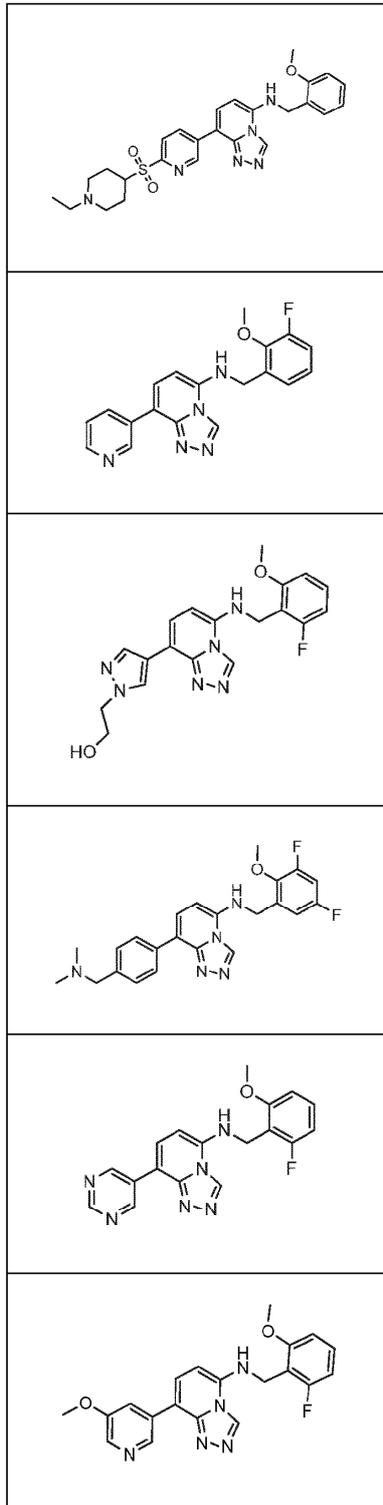
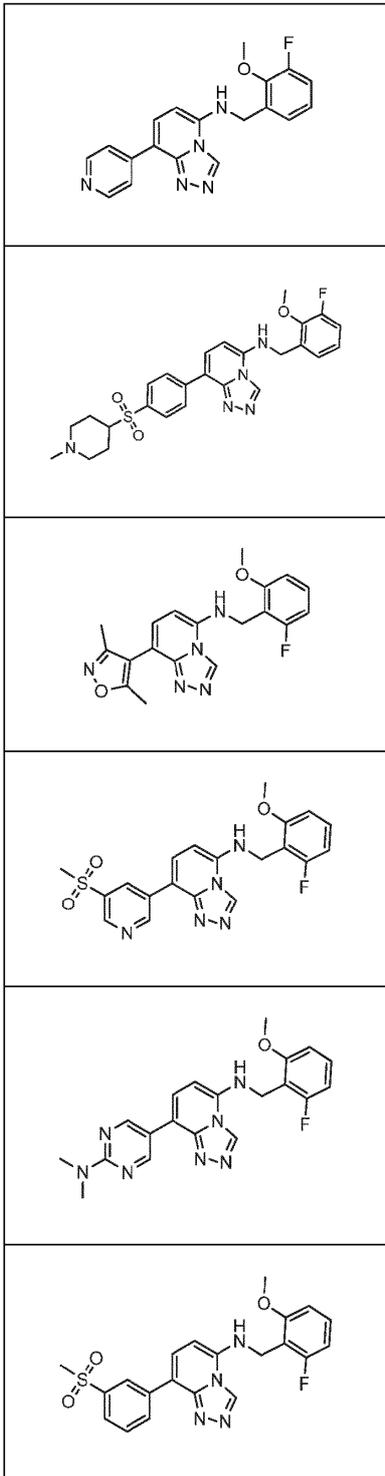


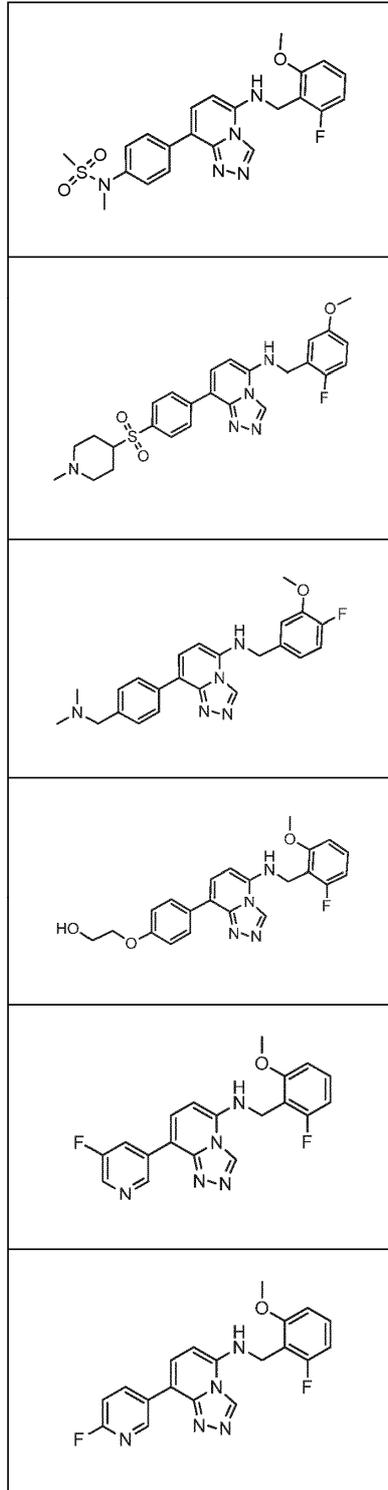
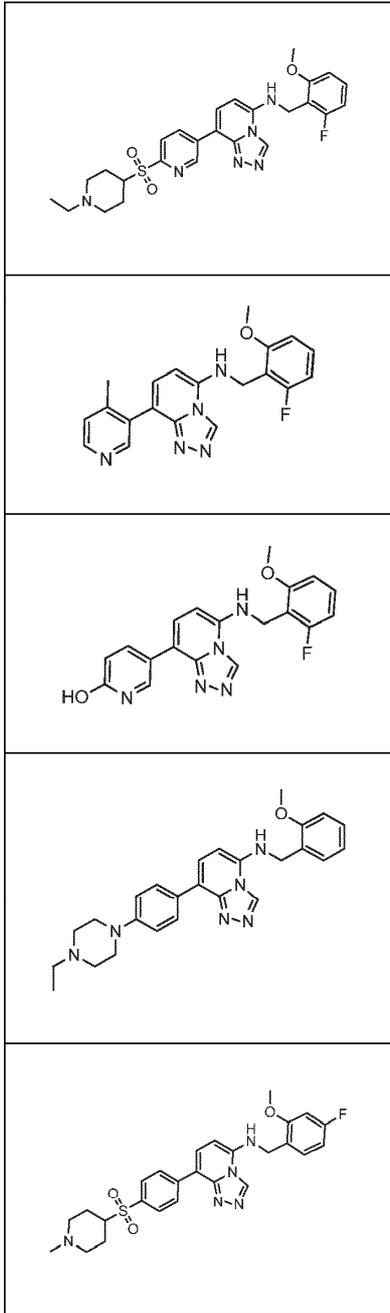


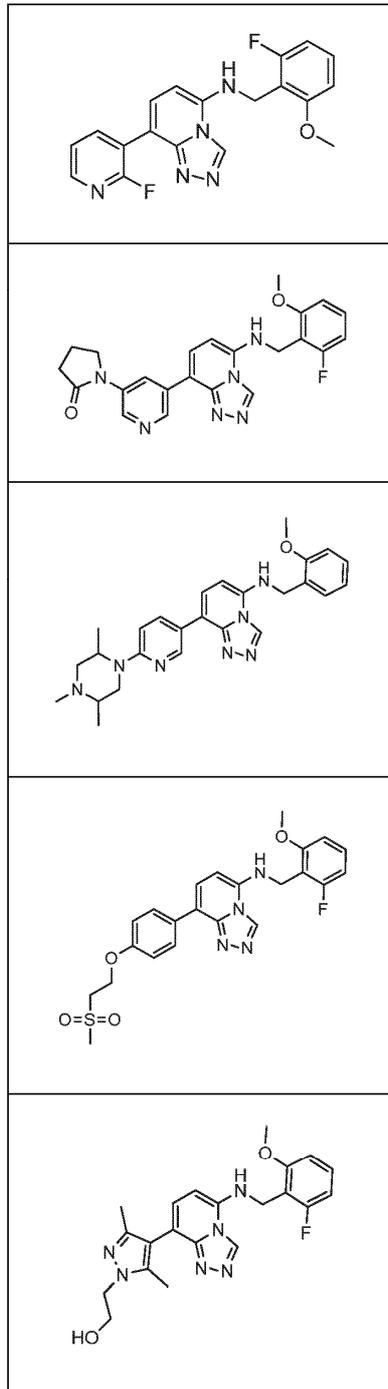
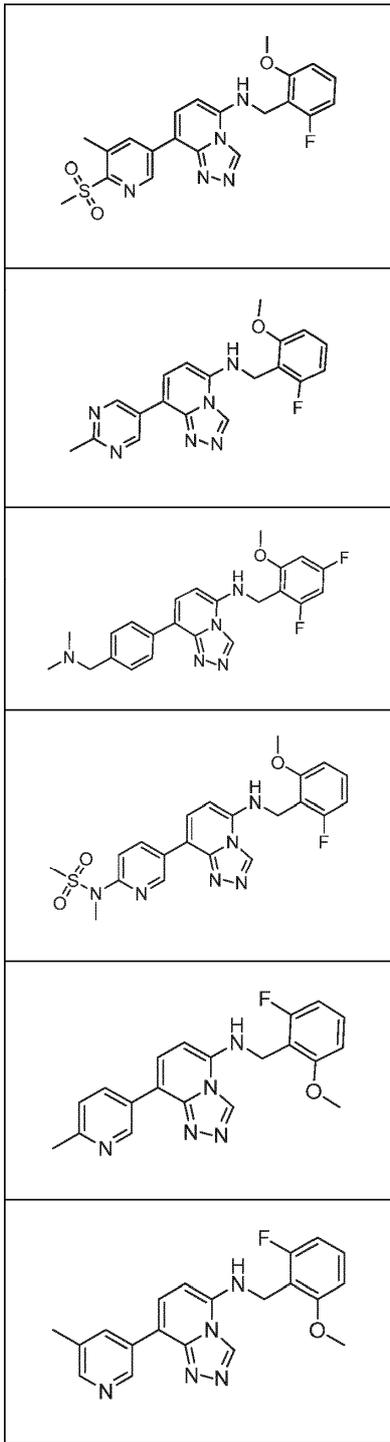


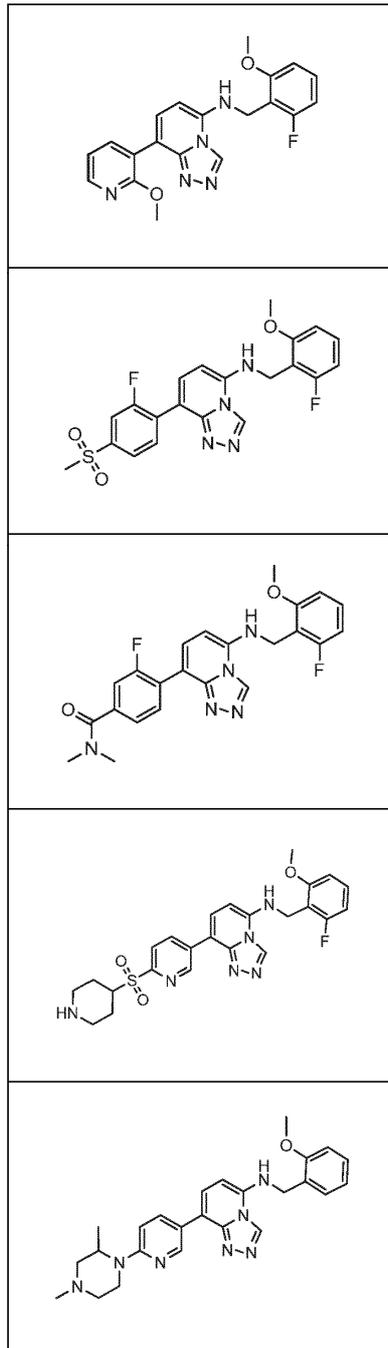
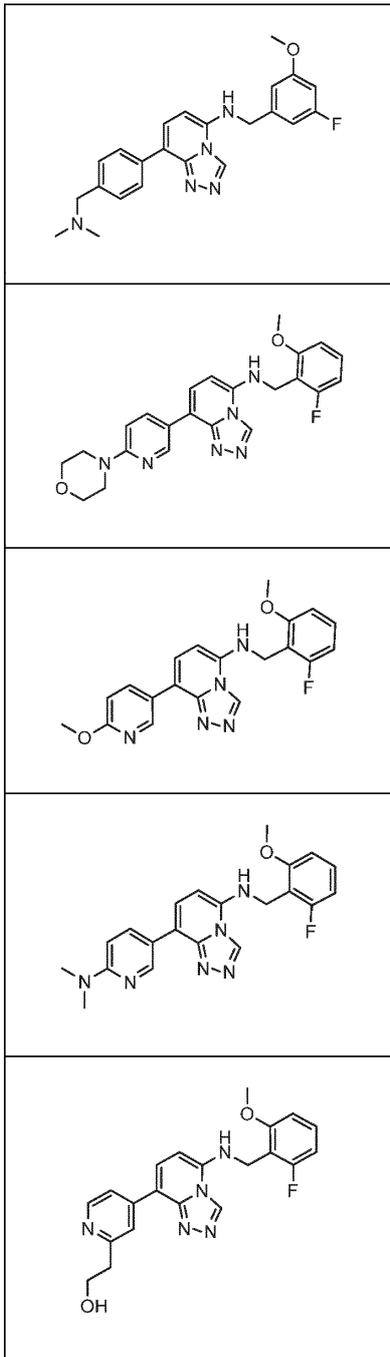


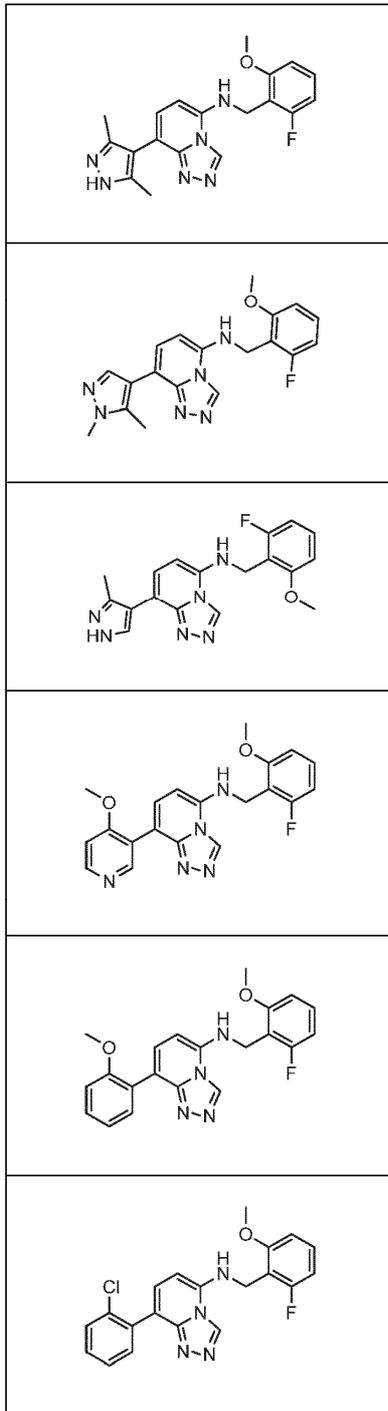
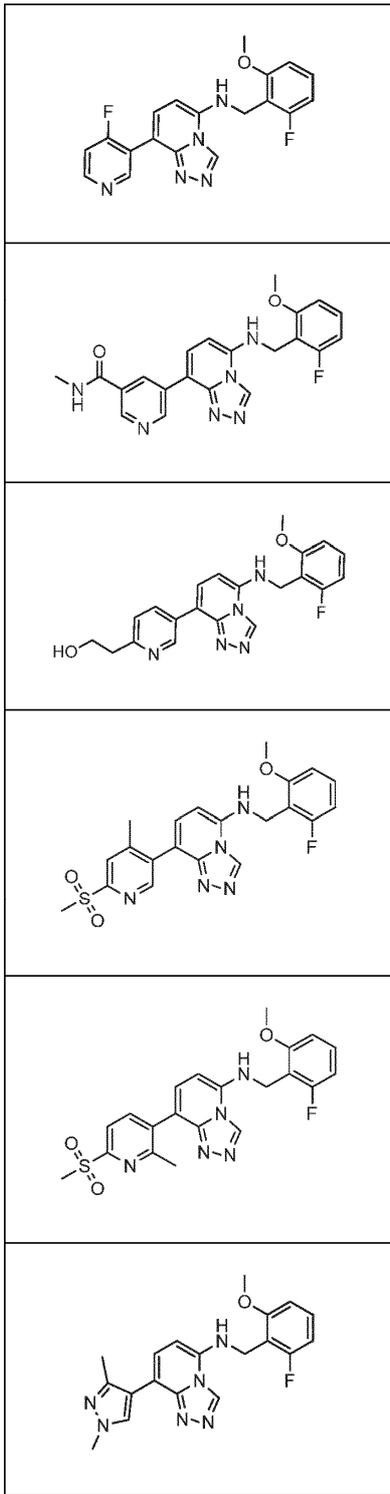


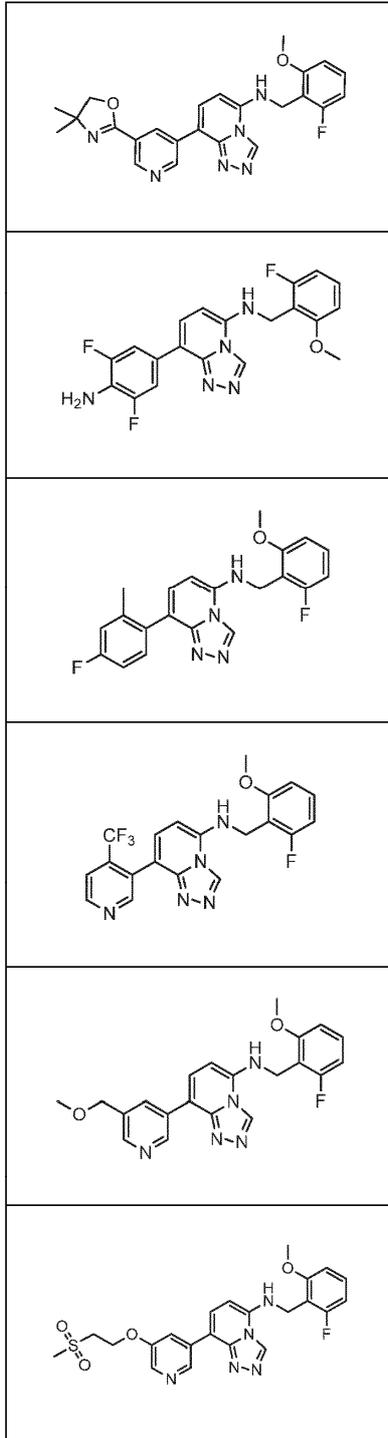
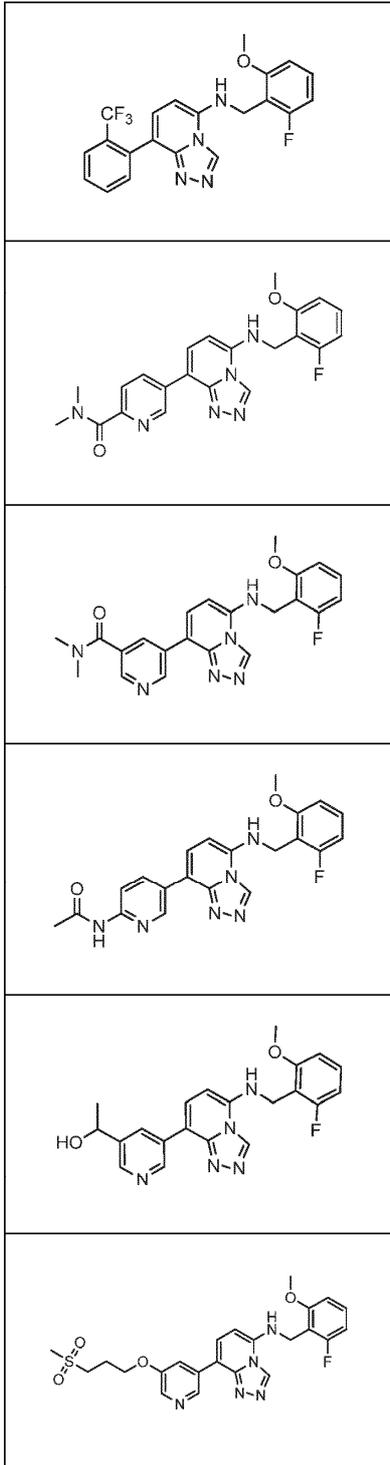


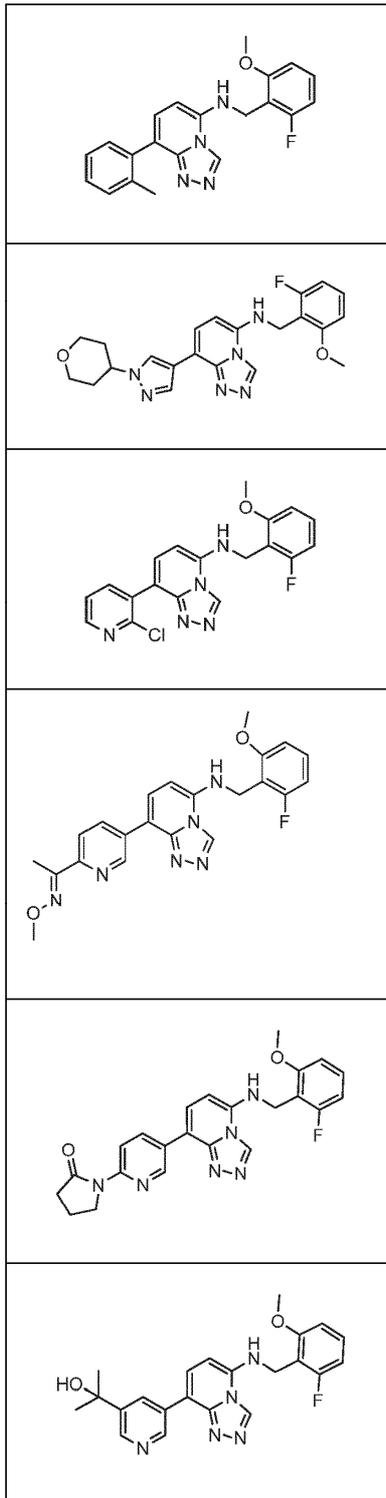
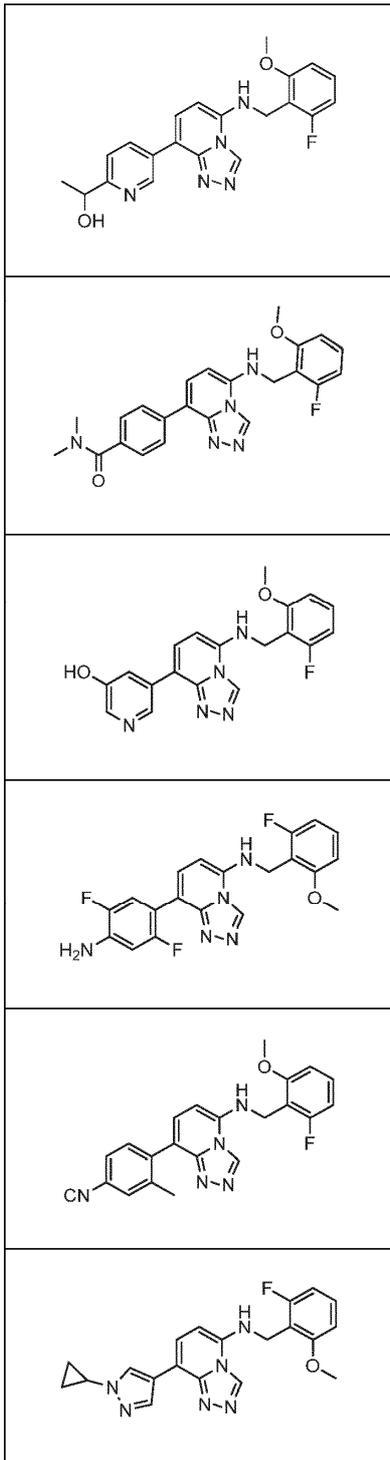


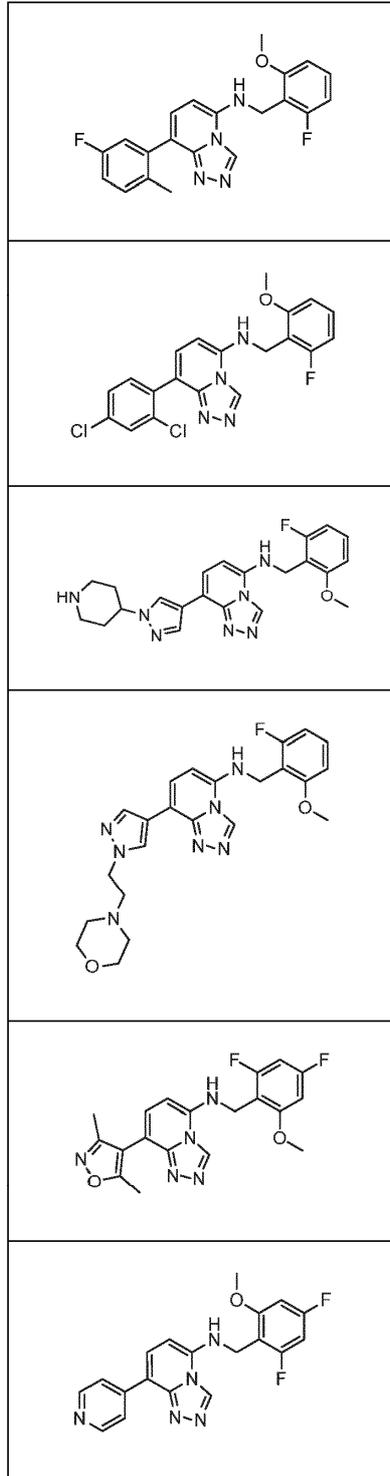
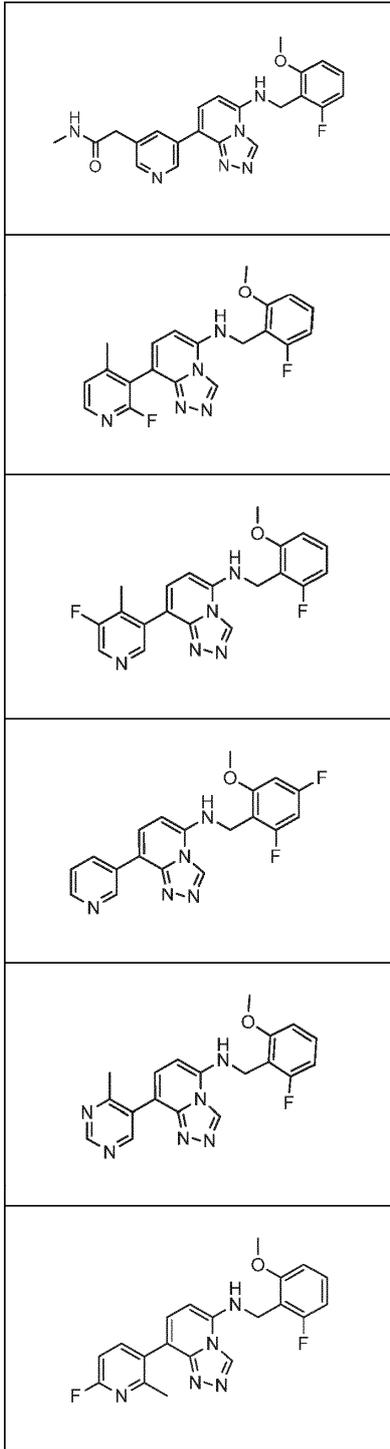


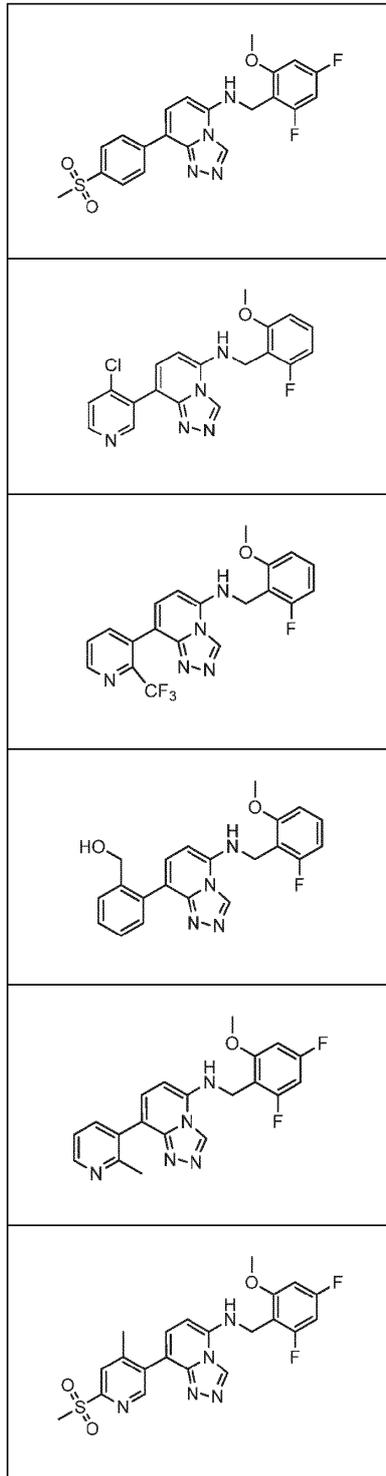
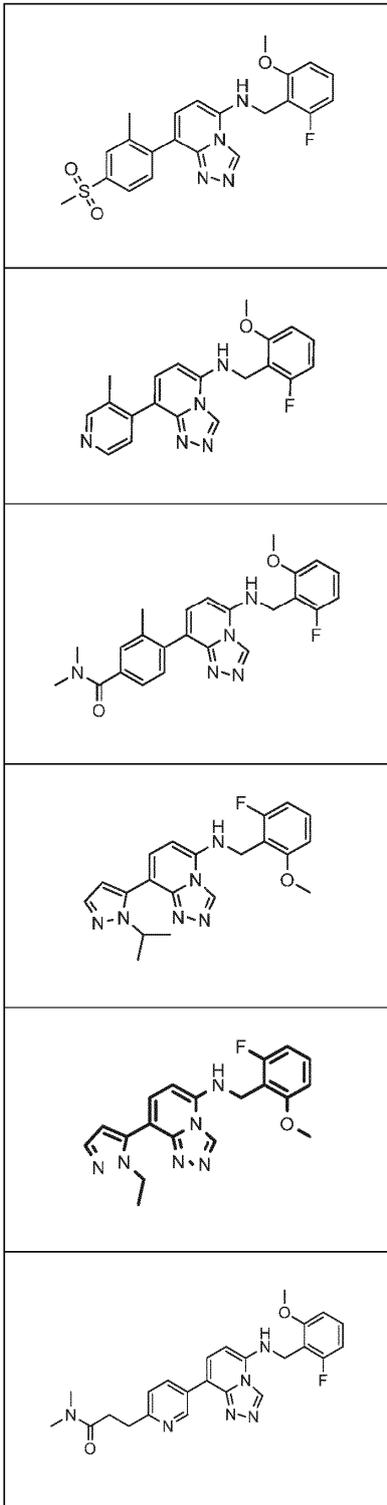


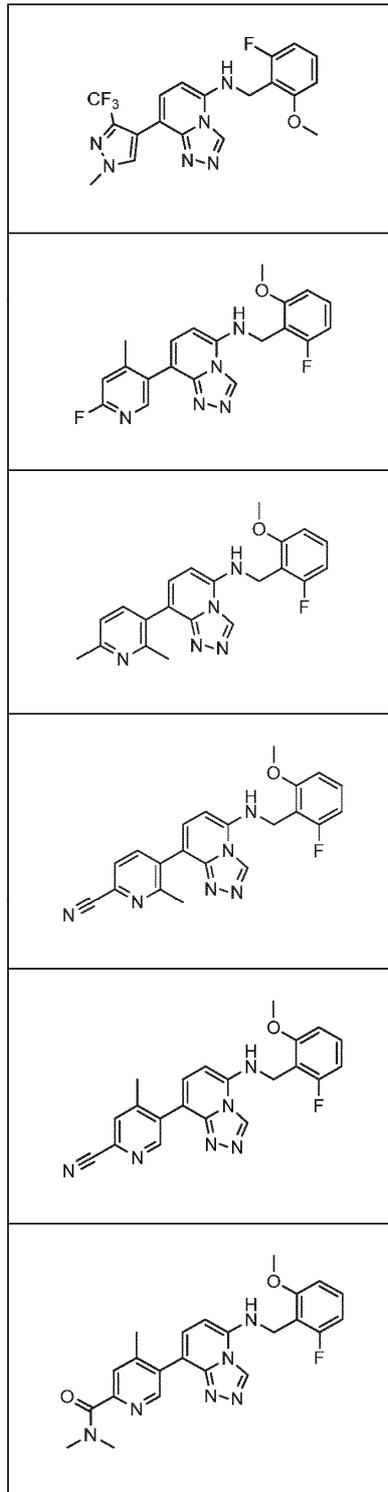
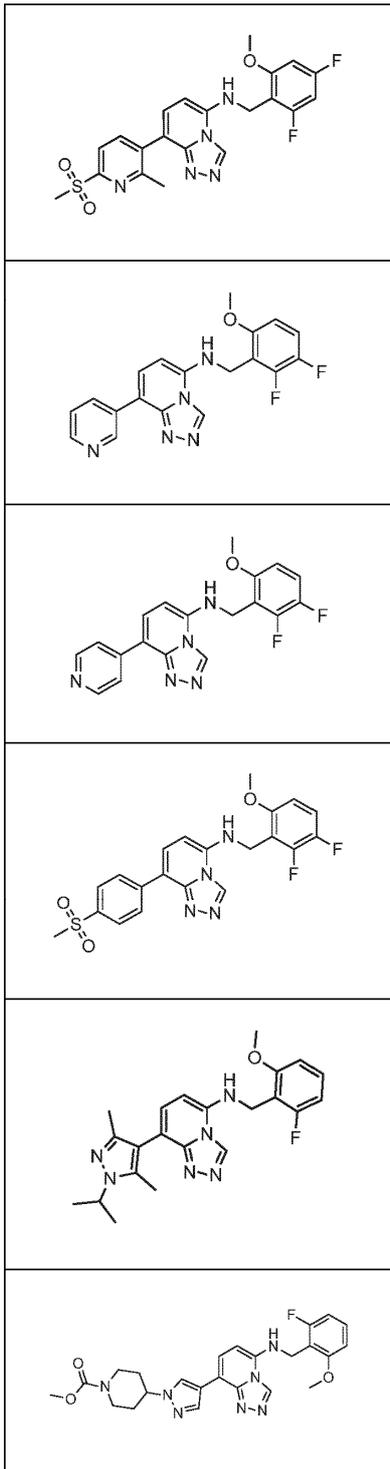


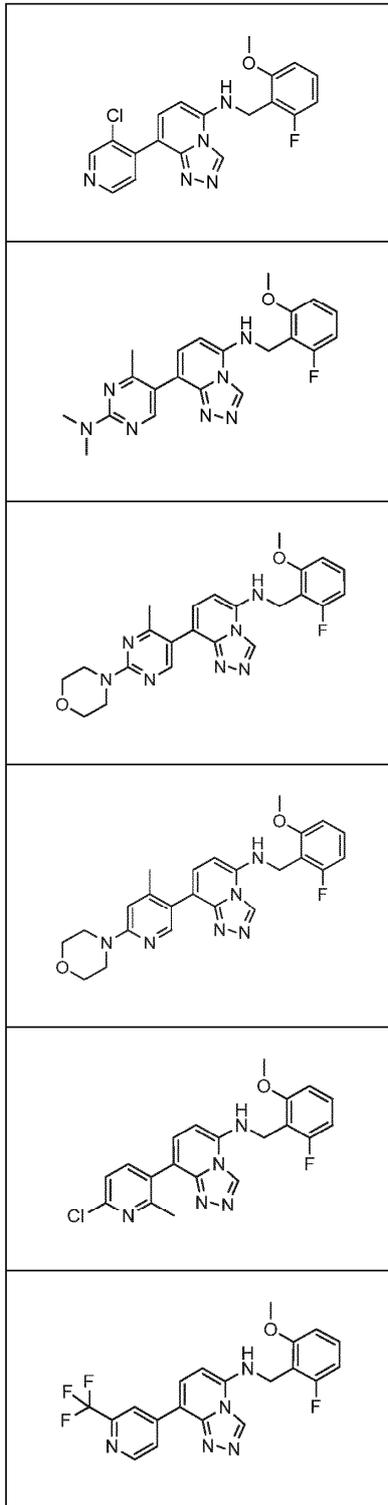
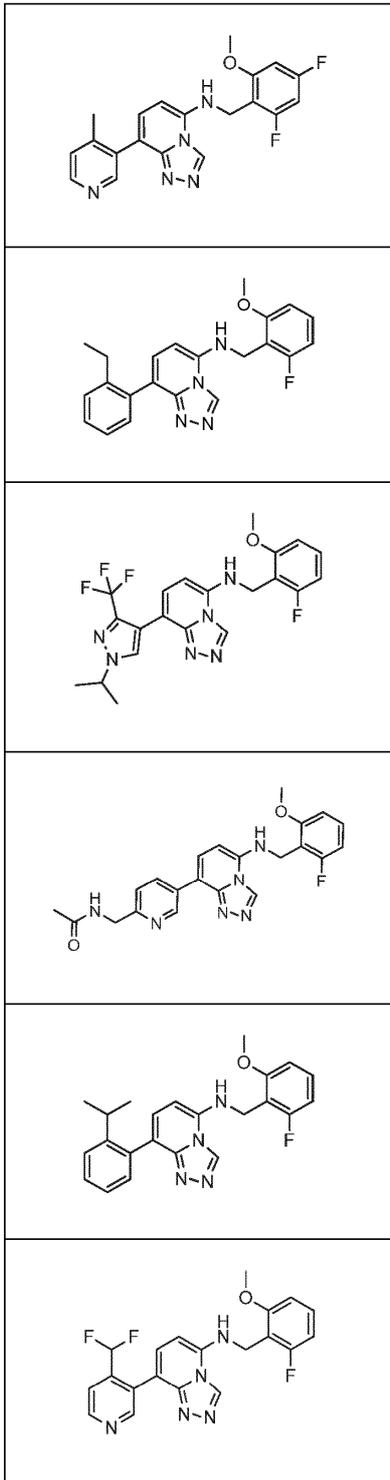


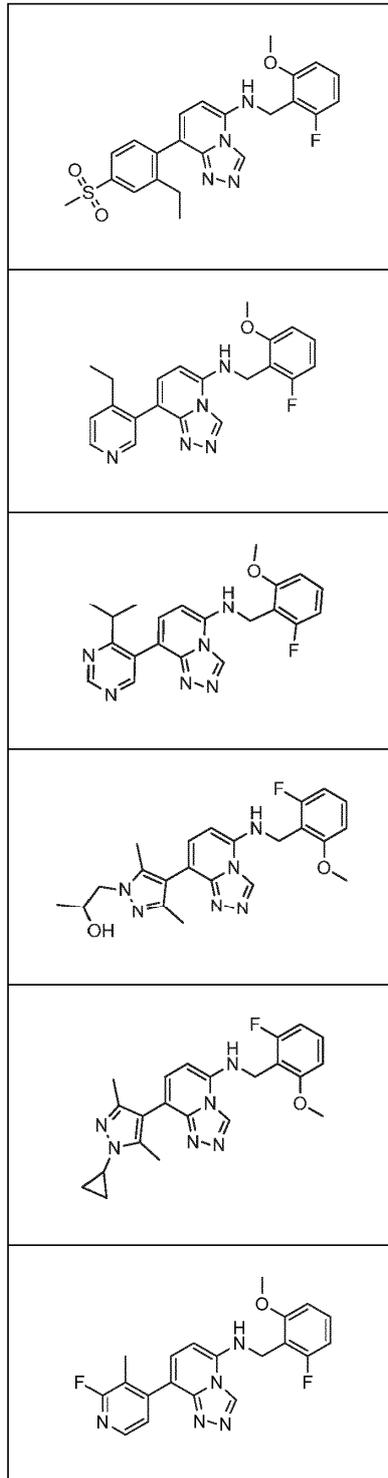
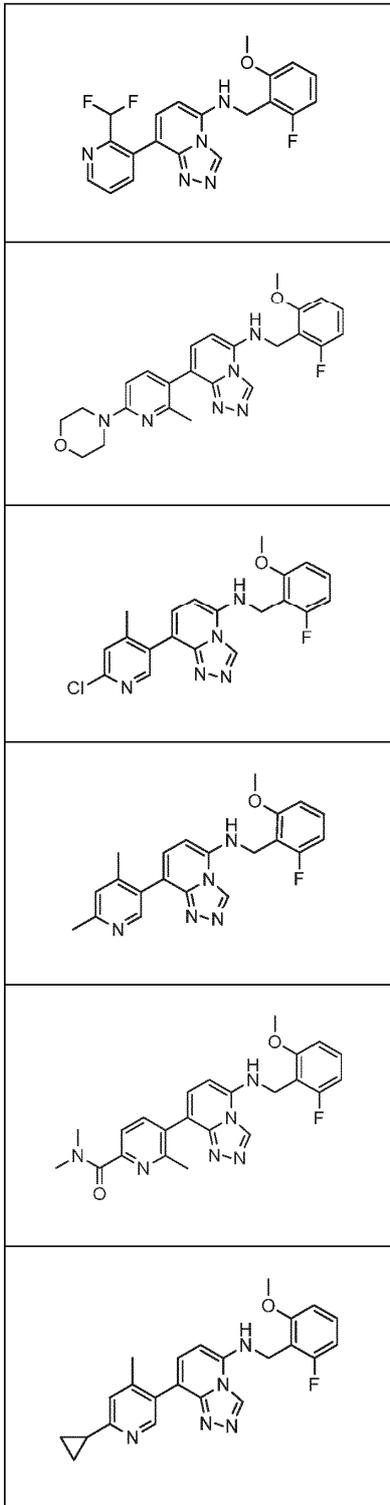


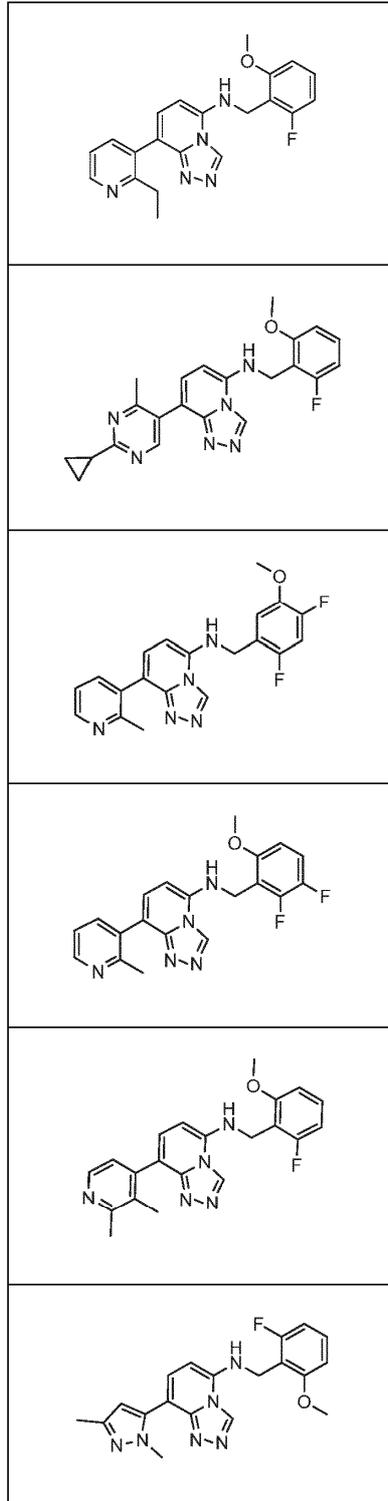
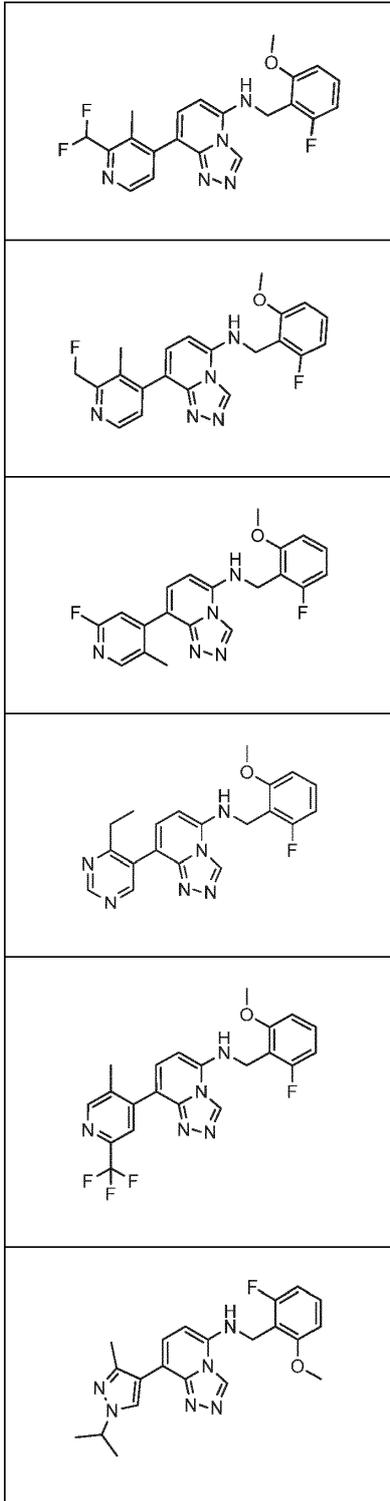


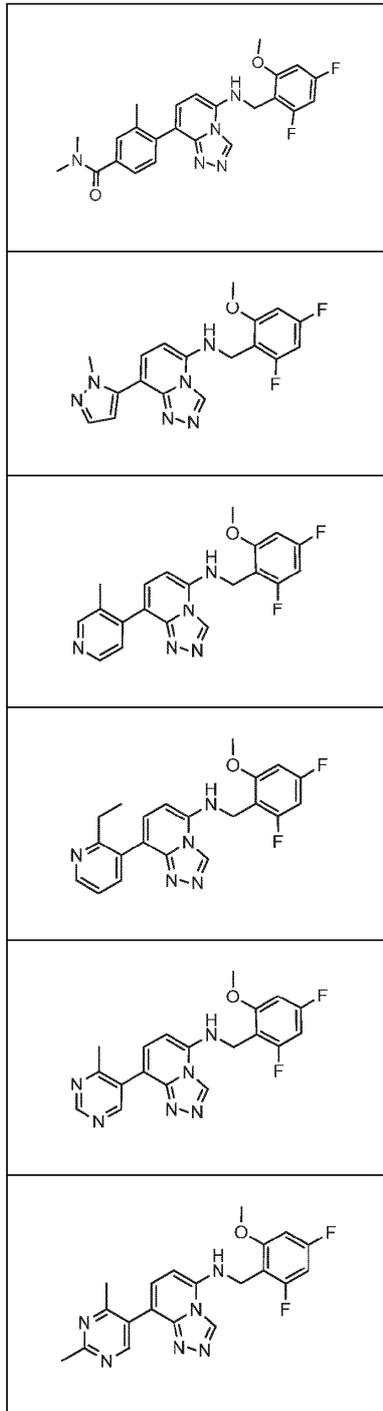
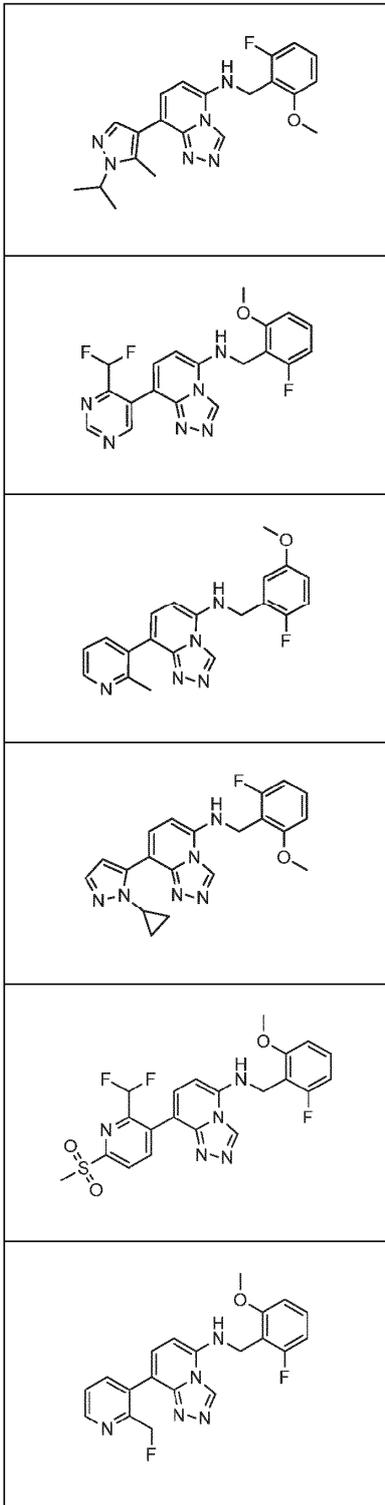


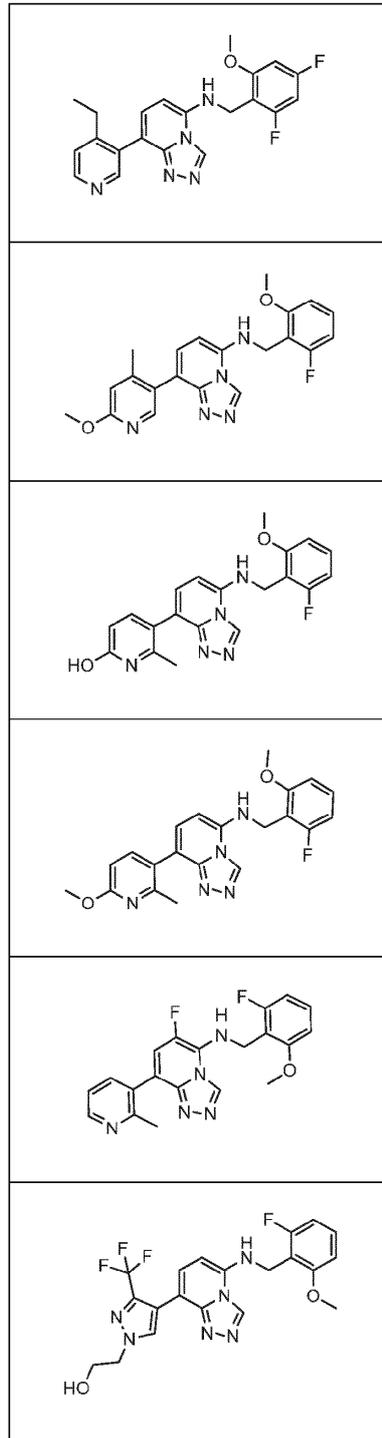
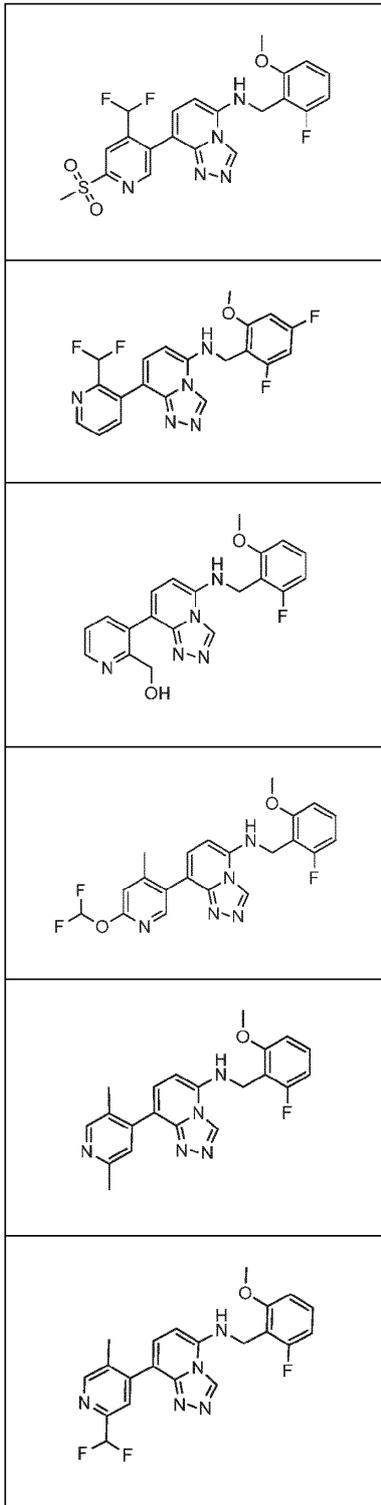


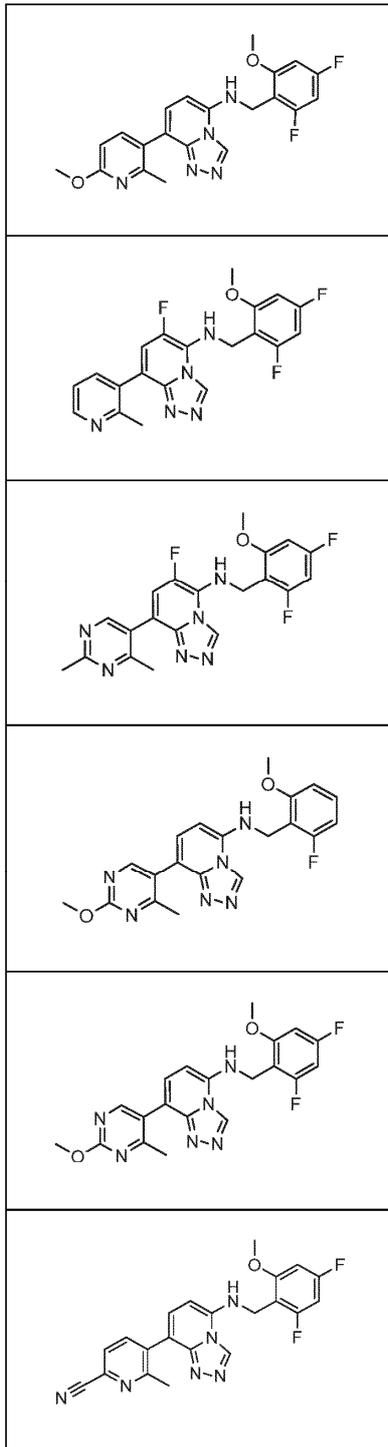
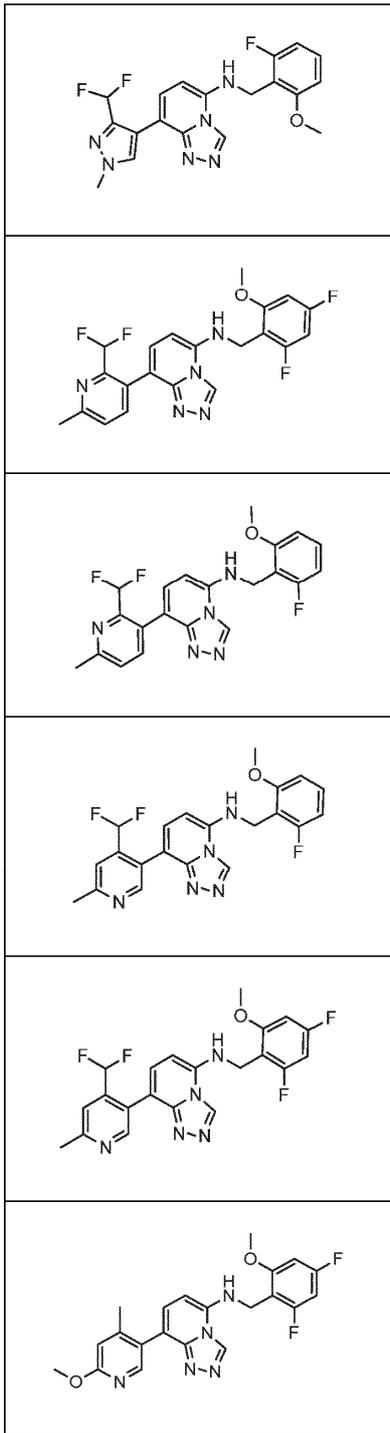


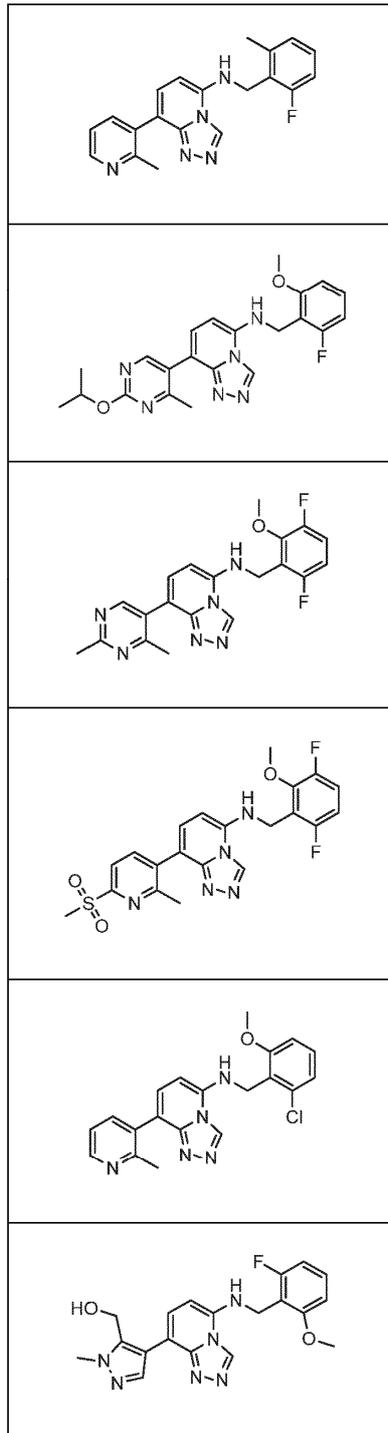
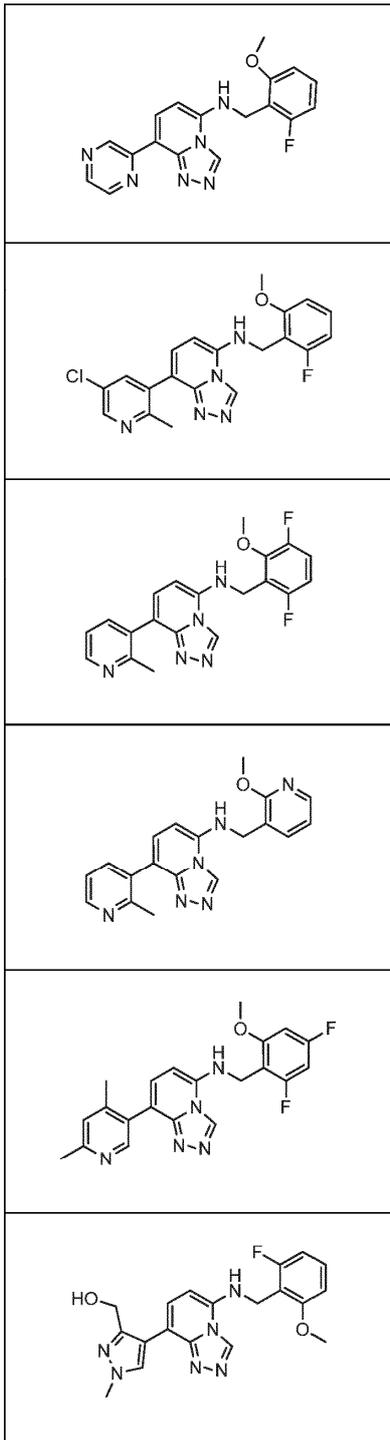


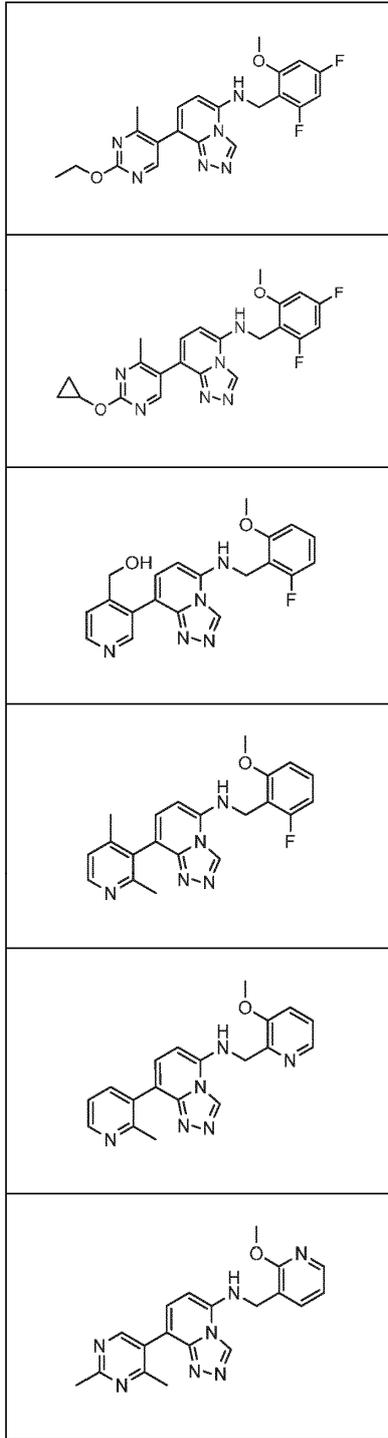
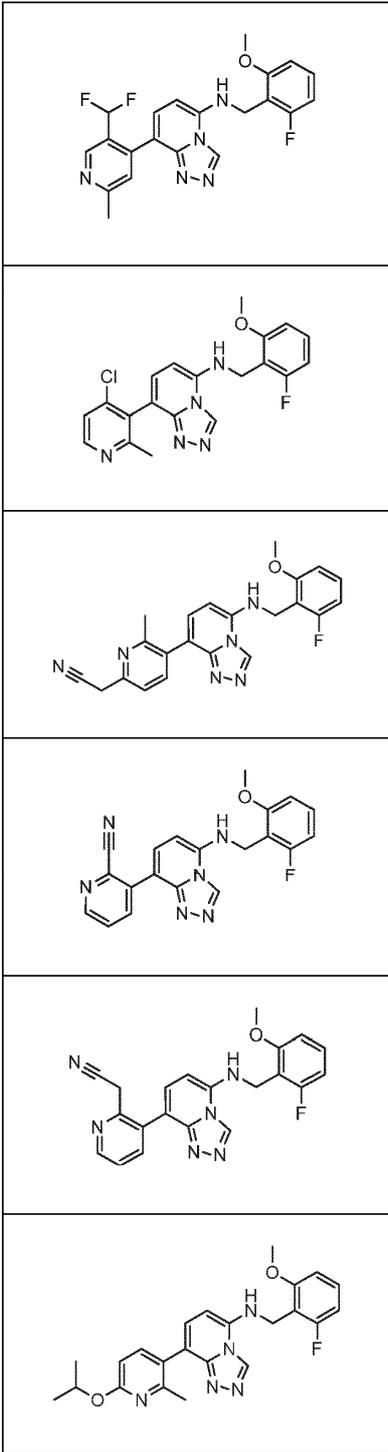


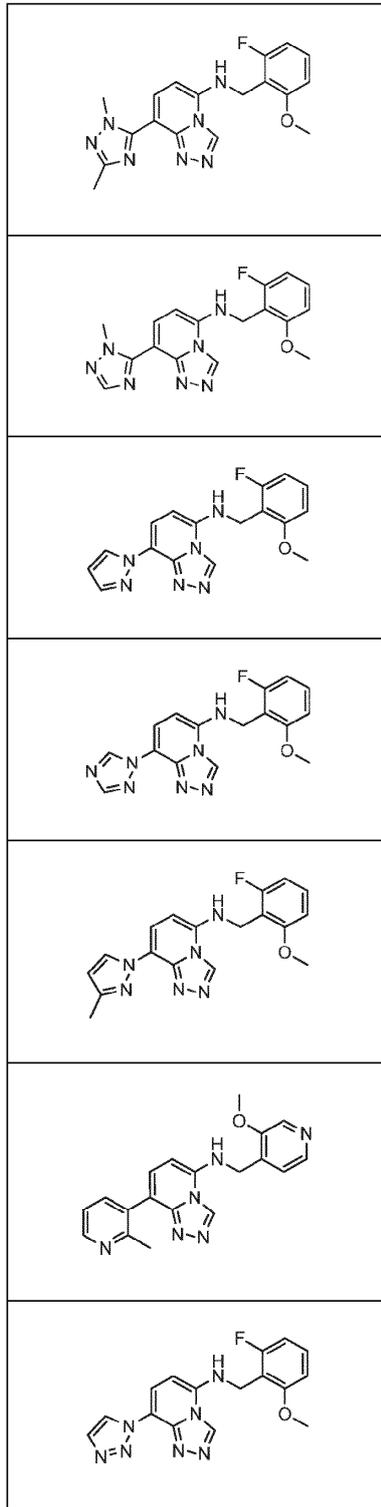
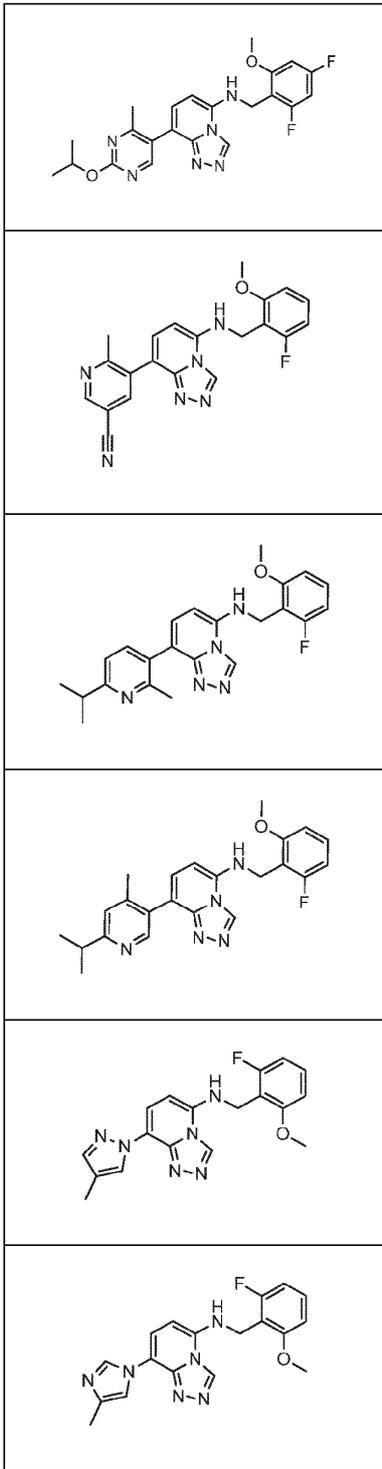


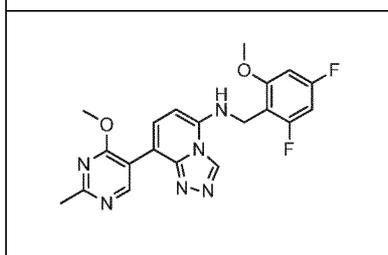
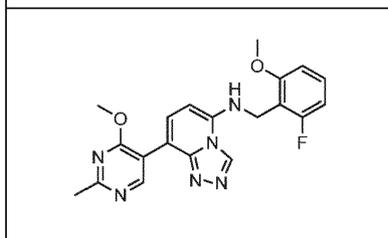
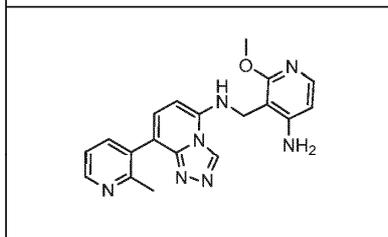
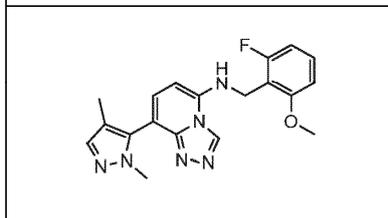
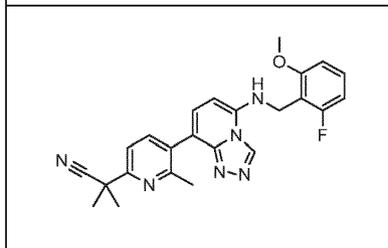
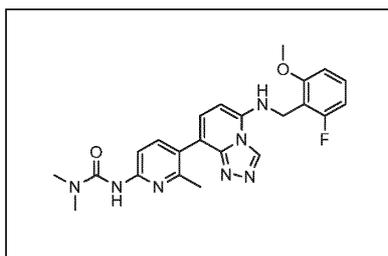
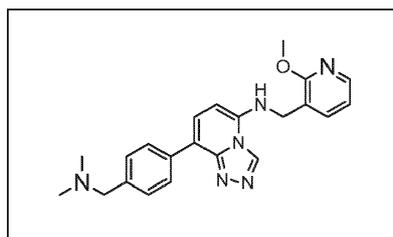
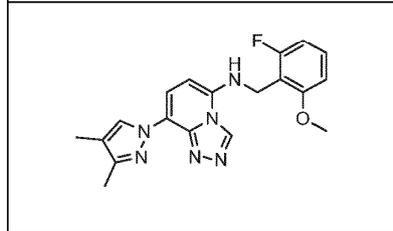
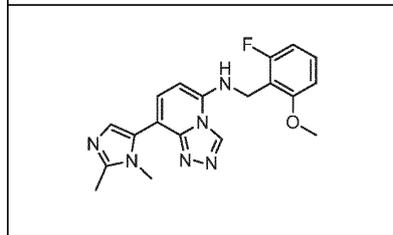
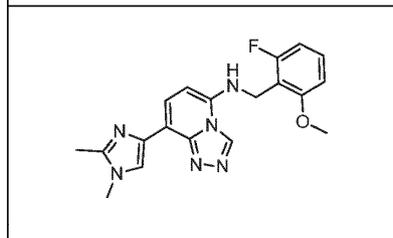
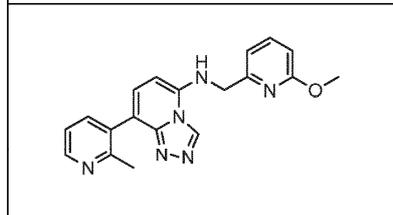
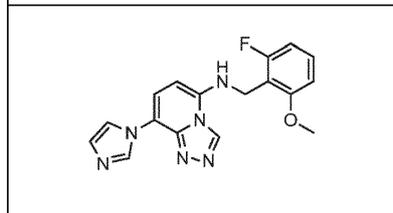
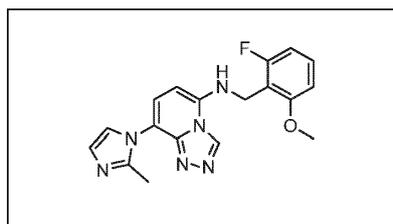












14. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. La composición farmacéutica de la Reivindicación 14 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 5 16. La composición farmacéutica de la Reivindicación 15 donde dicho al menos un agente terapéutico adicional se selecciona entre otros agentes anticancerosos, inmunomoduladores, agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos, agentes citoprotectores y combinaciones de estos.
- 10 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en terapia.
18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por EED y/o PRC2.
- 15 19. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, otros linfomas, leucemia, mieloma múltiple, mesotelioma, cáncer gástrico, tumor rhabdoide maligno, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de mama, cánceres de las vías biliares y vesícula biliar, carcinoma de vejiga, tumores cerebrales incluidos el neuroblastoma, schwannoma, glioma, glioblastoma y astrocitoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, melanoma, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma nasofaríngeo, cáncer ovárico, 20 cáncer pancreático, carcinoma de células renales, cáncer rectal, cánceres de tiroides, tumores de paratiroides, tumores uterinos y sarcomas de tejidos blandos.
- 25 20. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente o agentes terapéuticos adicionales, para el uso simultáneo o por separado en la terapia.